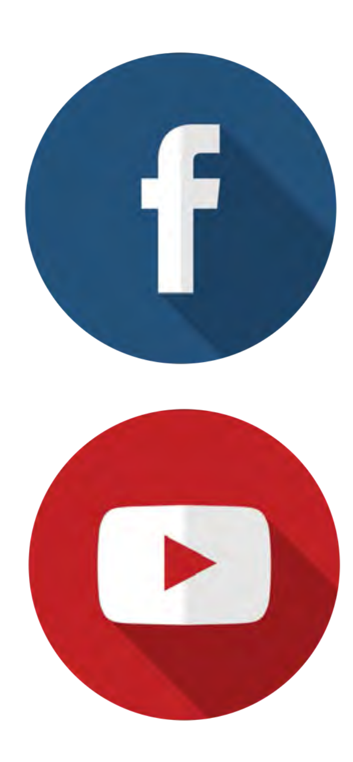
In the name of Allah, the Most Gracious, the Most Merciful

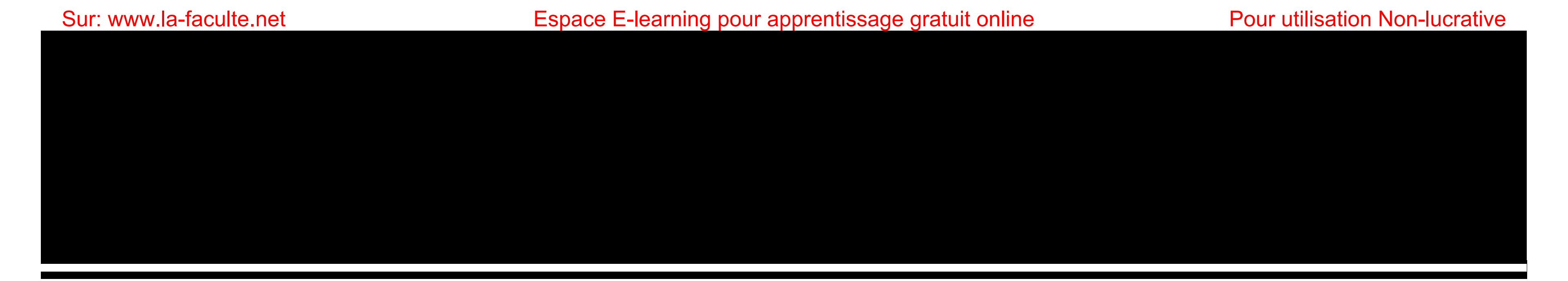






INTERACTIONS CELLULAIRES AU COURS DE LA REPONSE IMMUNITAIRE

Pr M.C.ABBADI



I- INTRODUCTION

I- INTRODUCTION (a)

- Le système immunitaire assure la défense de l'organisme par le biais de **l'Immunité innée** et de **l'Immunité adaptative**. L'efficacité de ces deux type d'immunité est tributaire d'un réseau complexe d'interactions cellulaires qui définissent la **coopération cellulaire.**

- Ces interactions cellulaires s'établissent entre cellules immunes et non immunes au cours des différentes phases de la réponse immune **:** **réponse innée et réponse adaptative .**

- Deux types d'interactions sont à la base de la coopération cellulaire :
  - Des interactions membranaires entre cellules,
  - Des interactions via des facteurs solubles (cytokiniques principalement).

- Les lymphocytes T régulateurs interviennent dans l'immunomodulation de ces réponses en vue d'éviter des dommages tissulaires et qui comprennent deux types principaux :
  - Les Treg thymiques ou naturels agissant via CTLA-4 et TGF-β membranaires.
  - Les Treg induits (Tr1 et Th3) sécréteurs d'IL-10 et TGF-β principalement.

I- INTRODUCTION (b)


Au cours de réponses immunes spécifiques vis-à-vis d'un antigène, les interactions cellulaires s'établissent entre 3 types cellulaires :

- **Cellules présentatrices de l'antigène (CPA),**
- **Lymphocytes T,**
- **Lymphocytes B.**

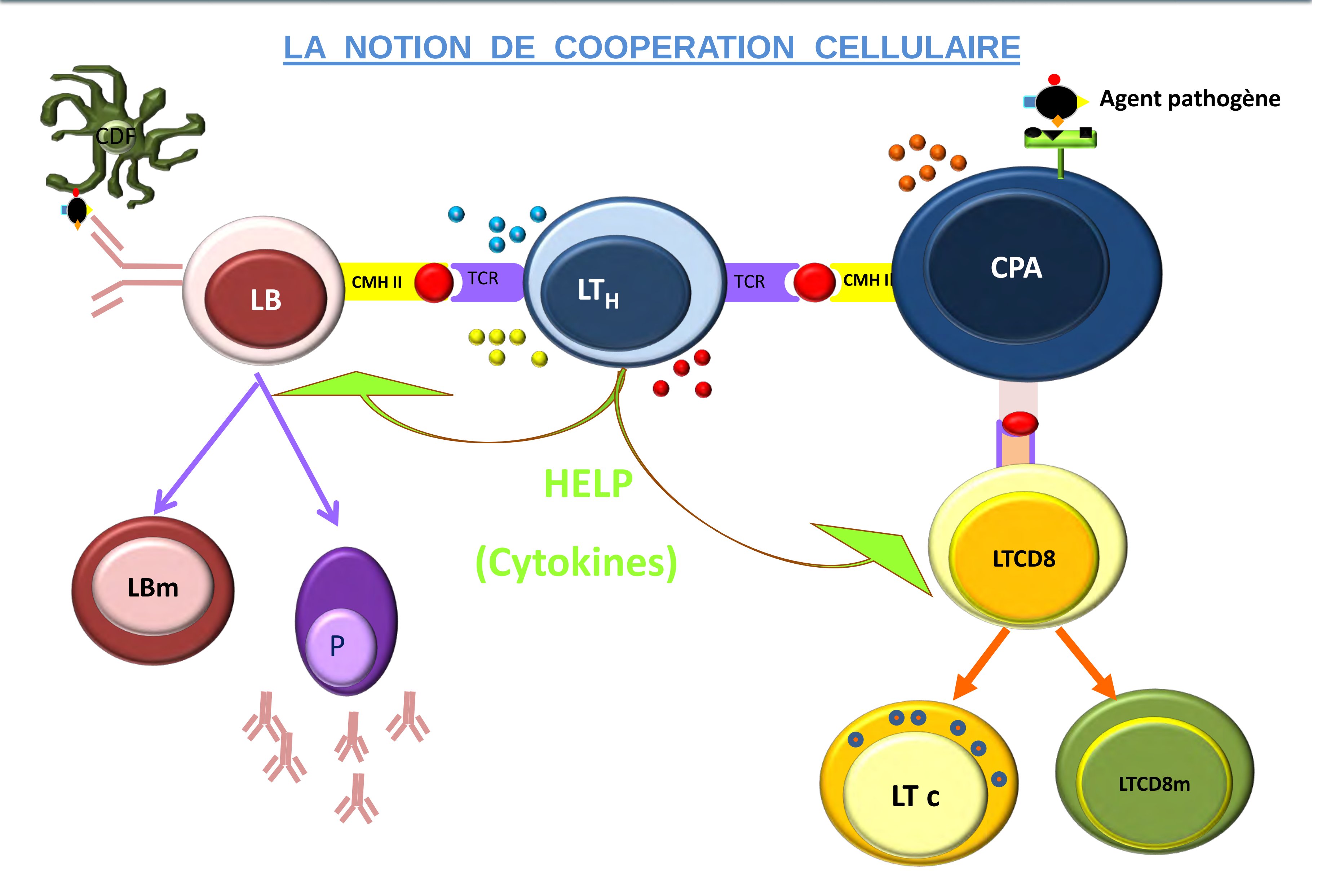

Ces interactions mettent en jeu :

- **Des contacts membranaires** mettant en jeu :
  - Les molécules HLA.
  - Les récepteurs de l'antigène TCR et BCR des lymphocytes T et B respectivement,
  - Les molécules d'adhésion et de costimulation qui sont nécessaires à l'activation et à la prolifération lymphocytaire.
  - certaines cytokines membranaires

- **Des facteurs solubles représentés principalement par les cytokines** qui sont impliquées aussi bien dans l'activation, la prolifération et la différenciation cellulaire.

I- INTRODUCTION (c)

LA NOTION DE COOPERATION CELLULAIRE



II- INTERACTIONS LYMPHOCYTES T - CPA

II- INTERACTIONS LYMPHOCYTES T - CPA

a- Processus de maturation des cellules dendritiques (CPA professionnelles)



L'activation et la maturation des cellules dendritiques (DC) est le point de départ impératif à la génération de toute RI adaptative. En effet, cette activation, aux portes d'entrée de l'organisme, permettra la stimulation et la génération de lymphocytes T CD4+ qui, à leur tour et selon leur profil cytokinique (Th1, Th2,Th17), sera la base d'une **réponse cellulaire** assurée par les lymphocytes T CD8+ cytotoxiques ou **humorale** médiée par les lymphocytes B.



Cette activation se produit en périphérie sous l'action de 02 agents principaux :

- **Les agents infectieux** caractérisés par des motifs conservés et nommés **PAMPS** (pathogen associated motifs) reconnus par les **PRR** (patern recognition receptors) exprimés par les DC :
  - TLR : récepteurs type lectin C membranaires
  - NODs : récepteurs intracellulaires.
- **Les cytokines pro-inflammatoires :** TNF-α, IL-1, IL-6… d'origine macrophagique principalement et/ou des polynucléaires neutrophiles, mastocytes , NK…



La maturation des DC est un ensemble de changements métaboliques, phénotypiques et fonctionnels permettant leur passage d'un stade immature vers un stade mature :

- **Le stade immature** est un stade de capture d'Ag où les DC expriment fortement les récepteurs d'endocytose (PRR) mais faiblement les molécules de présentation (CMH, molécules de co-stimulation)
- **Le stade mature** est un stade de présentation d'Ag aux lymphocytes, au cours duquel les DC expriment faiblement les PRR mais fortement les molécules du CMH (I et II) et CD86/ 80.

La maturation est donc un processus déclenché en vue de la transformation de la DC d'une cellule capturant l'Ag en périphérie vers une cellule de présentation au niveau des OLP.

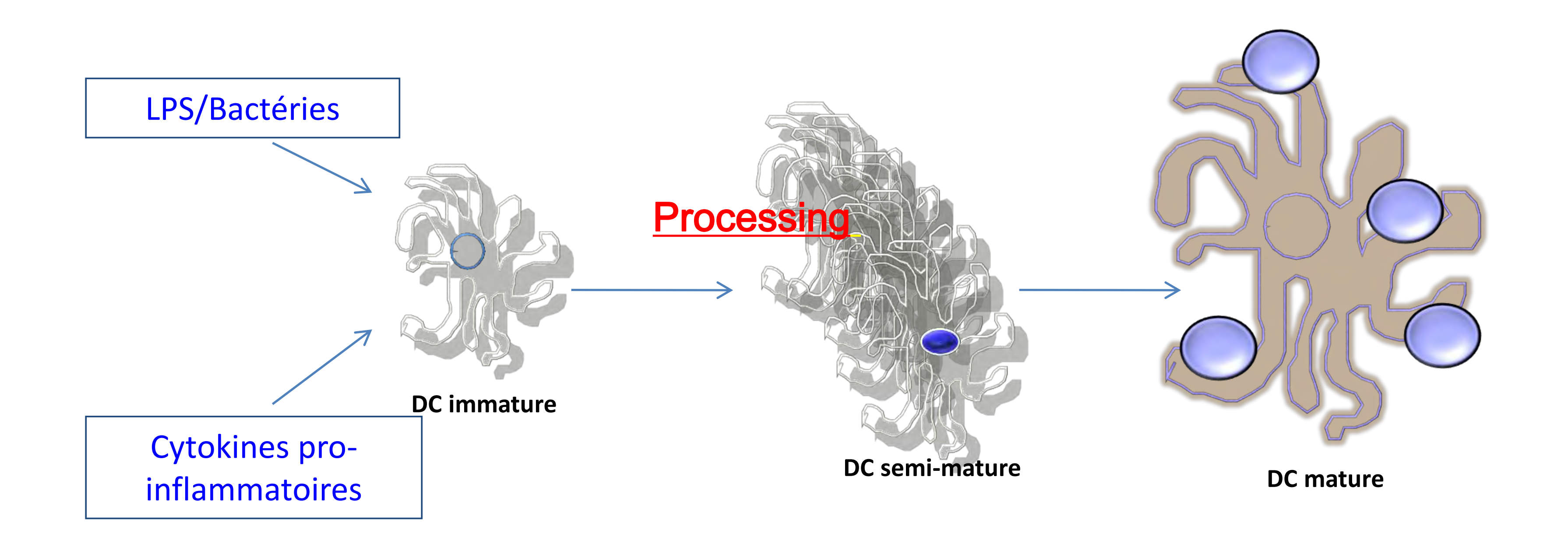
II- INTERACTIONS LYMPHOCYTES T - CPA

a- Processus de maturation des cellules dendritiques (CPA professionnelles)

TISSUS PÉRIPHÉRIQUES

ORGANES LYMPHOIDES PERIPHERIQUES

Migration via la lymphe ou le sang



PRESENTATION DE L'ANTIGENE

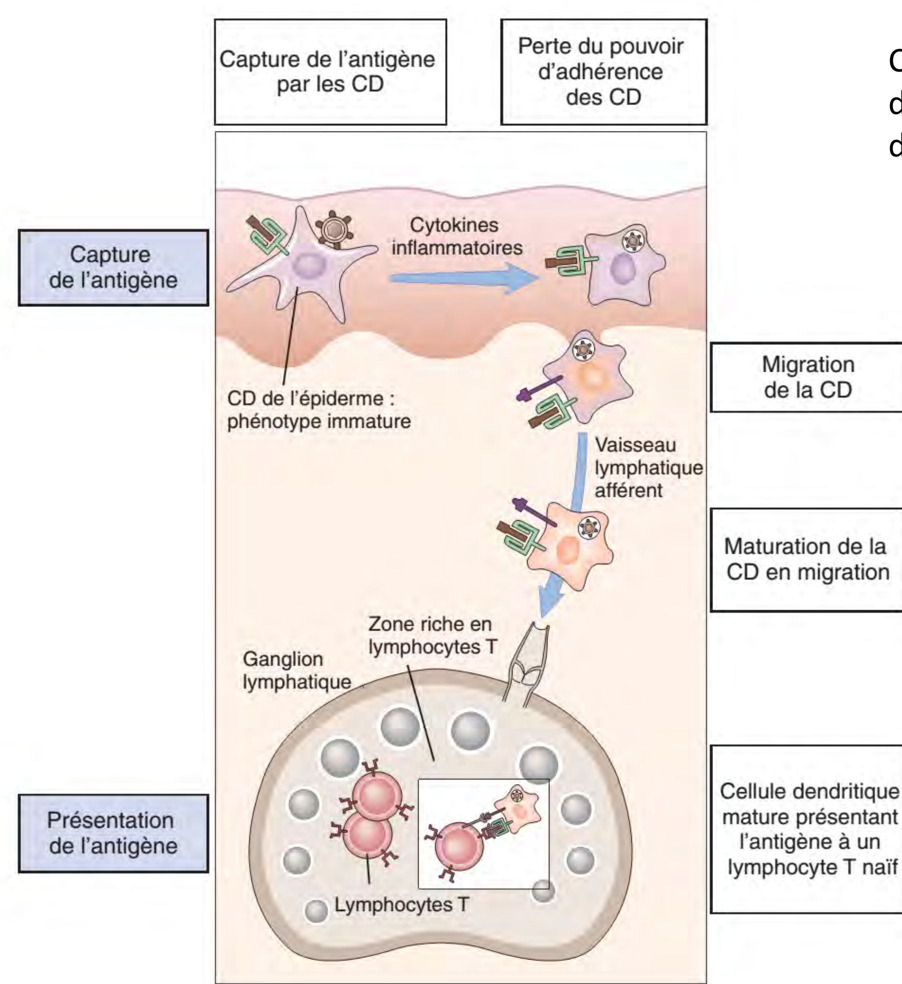
CAPTURE DE L'ANTIGENE

MATURATION ET PROCESSING DE L'ANTIGENE

II- INTERACTIONS LYMPHOCYTES T - CPA

a- Processus de maturation des cellules dendritiques (CPA professionnelles)

Les CD immatures capturent les antigènes microbiens quittent l'épithéluim



CD expriment différentes molécules de capture

CD quittent l'épithélium migrent vers les ganglions lymphatiques locorégionaux car attirées par des chimiokines .

Arrivent à maturité durant cette phase expriment différentes molécules de surface

Expriment différentes molécules de costimulation et de CMH

II- INTERACTIONS LYMPHOCYTES T - CPA

b- Présentation de l'antigène

On distingue (02) voies principales:

1. **La voie des antigènes endogènes :**

   Ce sont les **molécules HLA de classe I** qui présentent **aux lymphocytes T CD8+** les peptides dérivant par protéolyse de **protéines endogènes** synthétisées par La CPA :

   - Constituants naturels de la cellule
   - Protéines bactériennes , virales ou parasitaires
   - Protéines tumorales

2. **La voie des antigènes exogènes :**

   Elle permet la présentation de peptides apprêtés bactériens, parasitaires ou viraux au sein **des molécules CMH-II aux lymphocytes T-CD4+.**

II- INTERACTIONS LYMPHOCYTES T - CPA

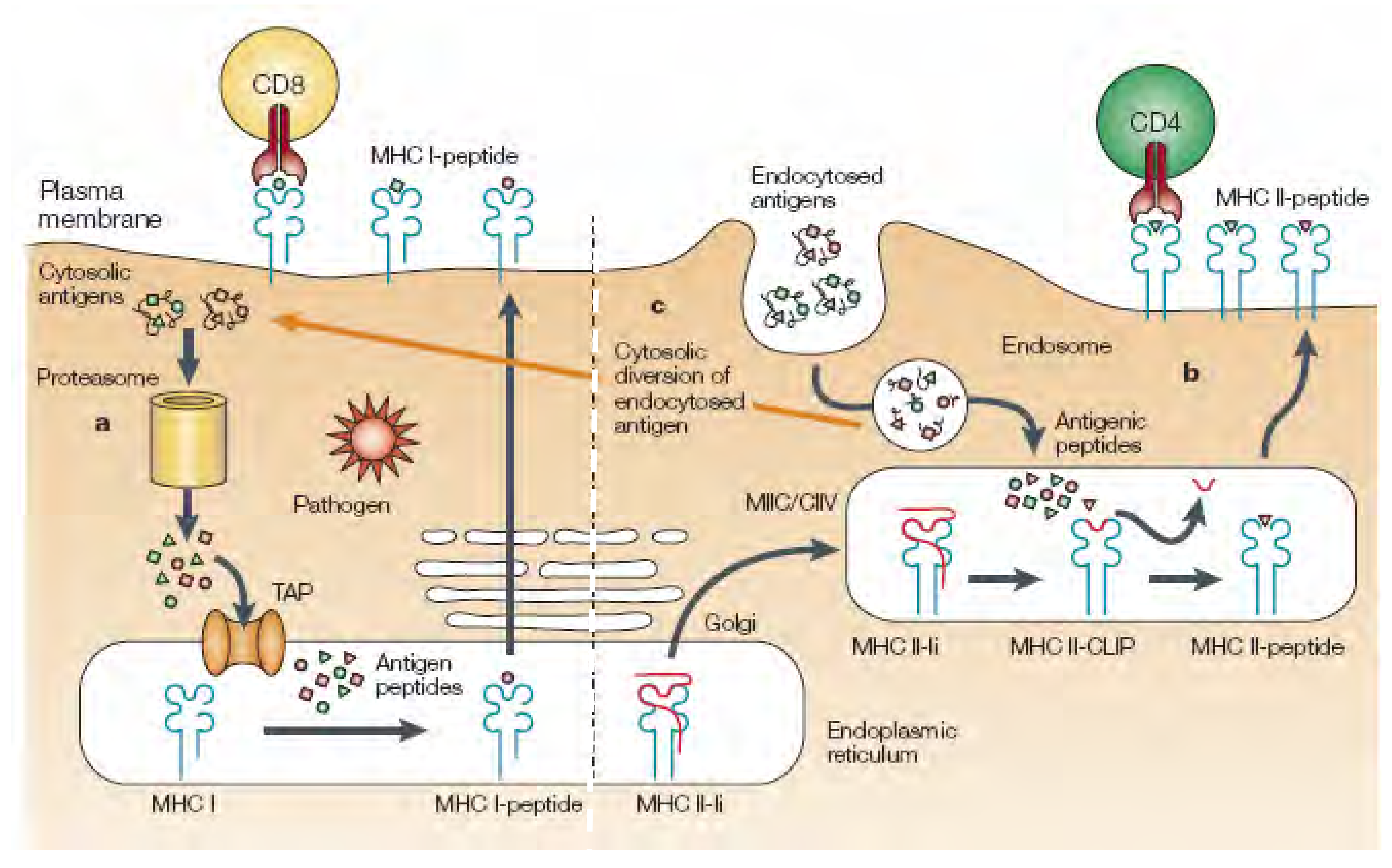
b.1- Présentation selon la voie endogène

- Les antigènes endogènes (protéines virales, tumorales,….) sont associées à des protéines de stress (ubiquitine) et acheminées vers des complexes d'enzymes protéolytiques appelés protéasomes → **libération de peptides**.
- Les peptides sont acheminés vers le réticulum endoplasmique par un système de transporteurs de peptides (protéines TAP) qui agissent comme un filtre , sélectionnant les peptides selon leur taille.
- Les peptides sont associés aux domaines α1 et α2 de la chaîne lourde de la molécules HLA de classe I et le complexe tri-moléculaire peptide-chaîne lourde-β2m est transporté au sein du RE par des protéines chaperon (calréticuline, calnexine…).
- Le complexe tri-moléculaire migre vers le Golgi où la chaîne lourde est glycosylée, puis après formation d'une vésicule de sécrétion, vers la surface de la cellule où il y aura **présentation aux cellules lymphocytes CD8+.**

II- INTERACTIONS LYMPHOCYTES T - CPA

Voie des Ag endogènes

Voie des Ag exogènes



II- INTERACTIONS LYMPHOCYTES T - CPA

b.2- Présentation selon la voie exogène

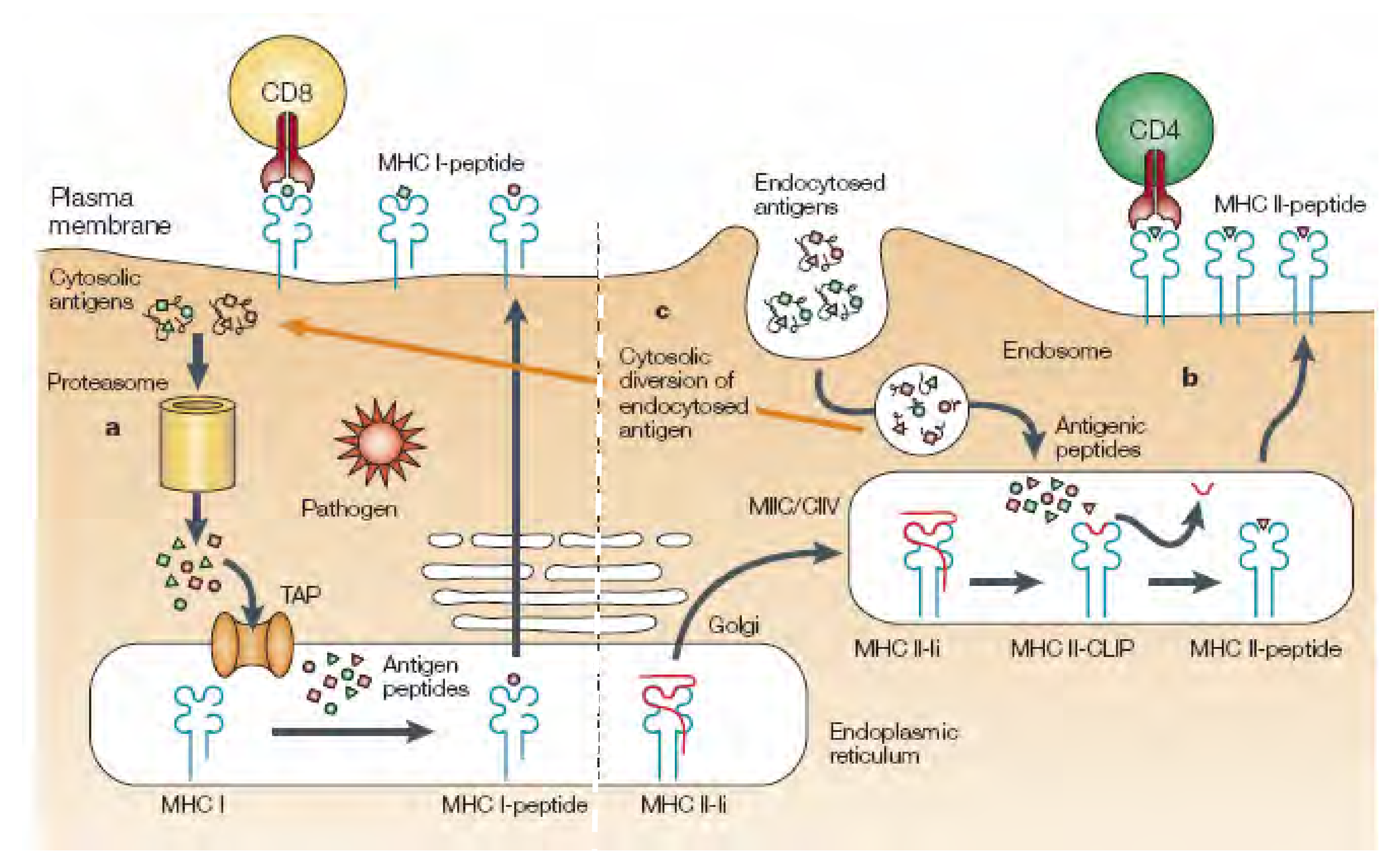
- Les antigènes exogènes internalisés par phagocytose (ou endocytose) par la CPA, sont dégradés par diverses enzymes protéolytiques au sein de compartiments endocytaires acides → **libération de peptides**.
- Les chaînes α et β des molécules HLA de classe II sont synthétisées par les ribosomes et, après clivage du peptide signal, s'associent dans la lumière du réticulum endoplasmique à la chaîne invariante li.
- Ces complexes sont transportés , d'abord dans le Golgi ou les chaînes sont glycosylées, puis dans un compartiment appelé vésicule de sécrétion qui fusionne avec les endosomes contenant les peptides libérés à partir des antigènes exogènes. La dégradation de la chaîne li permet la liaison des peptides aux chaînes α et β
- Les complexes peptide-CMH classe II sont ensuite transportés vers la membrane plasmique où il y aura présentation aux lymphocytes T CD4+.

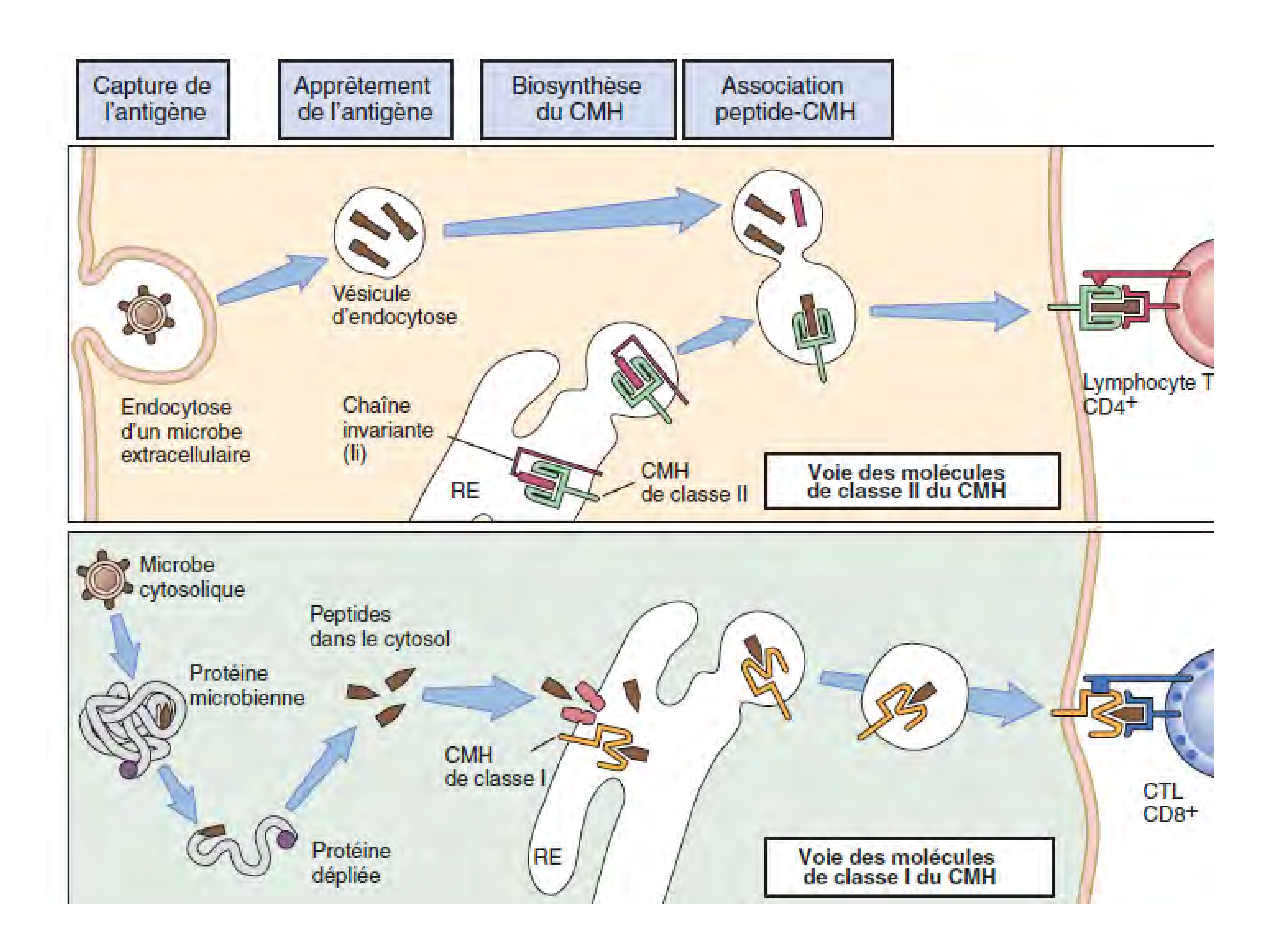
II- INTERACTIONS LYMPHOCYTES T - CPA

b- Présentation de l'antigène

Voie des Ag endogènes

Voie des Ag exogènes




Capture de l'antigène
Apprêtement de l'antigène
Biosynthèse du CMH
Association peptide-CMH
Vésicule d'endocytose
Endocytose d'un microbe extracellulaire
Chaîne invariante (Ii)
RE
CMH de classe II
Voie des molécules de classe II du CMH
Lymphocyte T CD4+
Microbe cytosolique
Peptides dans le cytosol
Protéine microbienne
CMH de classe I
RE
Protéine dépliée
Voie des molécules de classe I du CMH
CTL CD8+

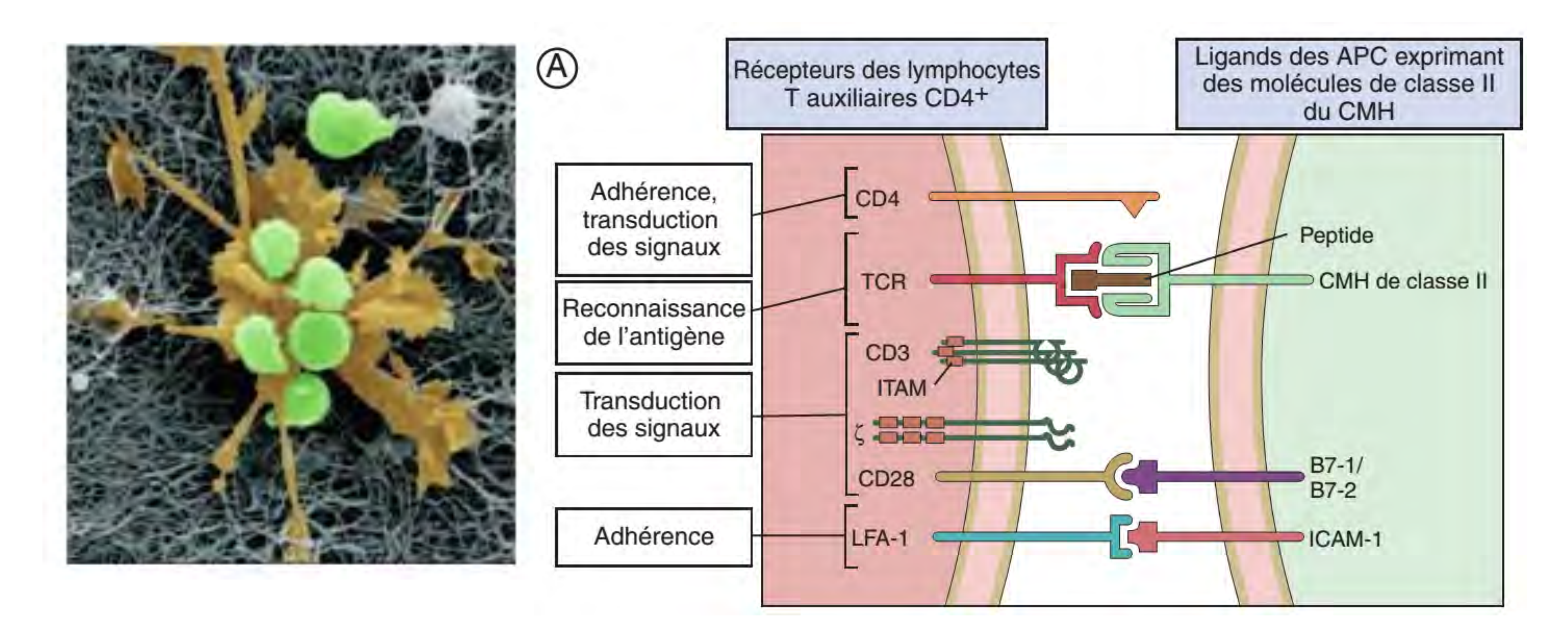
II- INTERACTIONS LYMPHOCYTES T - CPA

b- Présentation de l'antigène

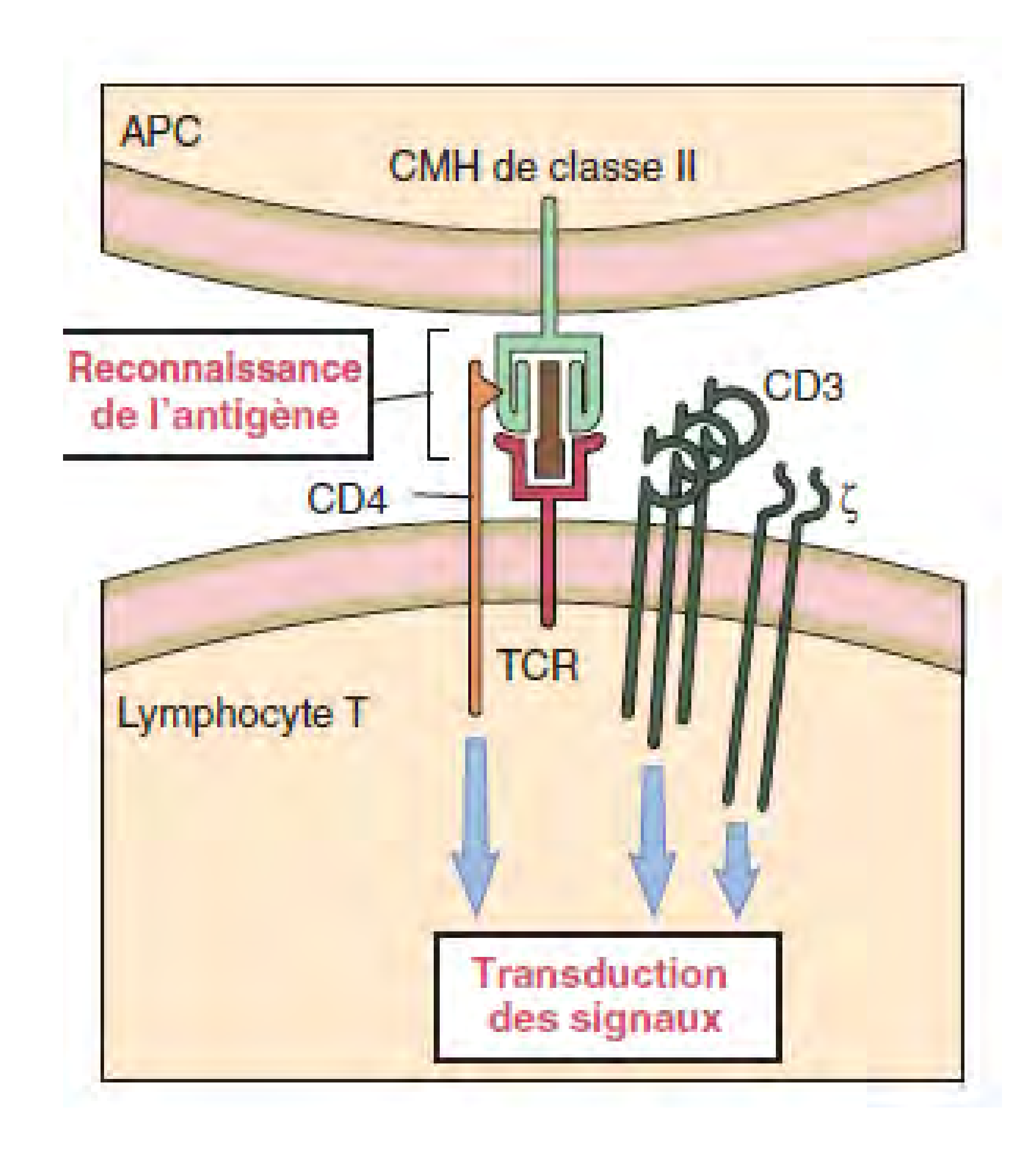
Caractéristiques	Voie des molécules de classe II du CMH	Voie des molécules de classe I du CMH
Composition du complexe peptide-CMH stable	Chaînes α et β polymorphes, peptide Peptide α β	Chaîne α polymorphe, β2-microglobuline, peptide Peptide α β2-microglobuline
Types d'APC	Cellules dendritiques, phagocytes mononucléés, lymphocytes B ; cellules endothéliales, épithélium thymique	Toutes les cellules nucléées
Lymphocytes T répondeurs	Lymphocytes T CD4+ (principalement lymphocytes T auxiliaires)	Lymphocytes T CD8+ (CTL)
Source des antigènes protéiques	Protéines endosomiales/lysosomiales (principalement internalisées à partir de l'environnement extracellulaire)	Protéines cytosoliques (principalement synthétisées dans la cellule ; peuvent pénétrer dans le cytosol à partir des phagosomes)
Enzymes responsables de la production des peptides	Protéases endosomiales et lysosomiales (par exemple cathepsines)	Protéasome cytosolique
Site de chargement du peptide sur la molécule du CMH	Compartiment vésiculaire spécialisé	Réticulum endoplasmique
Molécules participant au transport des peptides et au chargement des molécules du CMH	Chaîne invariante, protéine DM	TAP

II- INTERACTIONS LYMPHOCYTES T - CPA

c- Etablissement de la synapse immunologique
Molécules impliquées



B Molécules accessoires du lymphocyte T	Fonction	Ligand	
		Nom	Exprimé sur
CD3	Transduction des signaux par le complexe du TCR	Aucun	
ζ	Transduction des signaux par le complexe du TCR	Aucun	
CD4	Transduction des signaux	CMH de classe II	Cellules prése d'antigènes
CD8	Transduction des signaux	CMH de classe I	Cellules prése d'antigènes, C cellules cibles
CD28	Transduction des signaux (costimulation)	B7-1/ B7-2	Cellules prése d'antigènes
CTLA-4	Transduction des signaux (régulation négative)	B7-1/ B7-2	Cellules prése d'antigènes
LFA-1	Adhérence	ICAM-1	Cellules prése d'antigènes, endothélium


APC
CMH de classe II
Reconnaissance de l'antigène
CD3
CD4
ζ
TCR
Lymphocyte T
Transduction des signaux

II- INTERACTIONS LYMPHOCYTES T - CPA

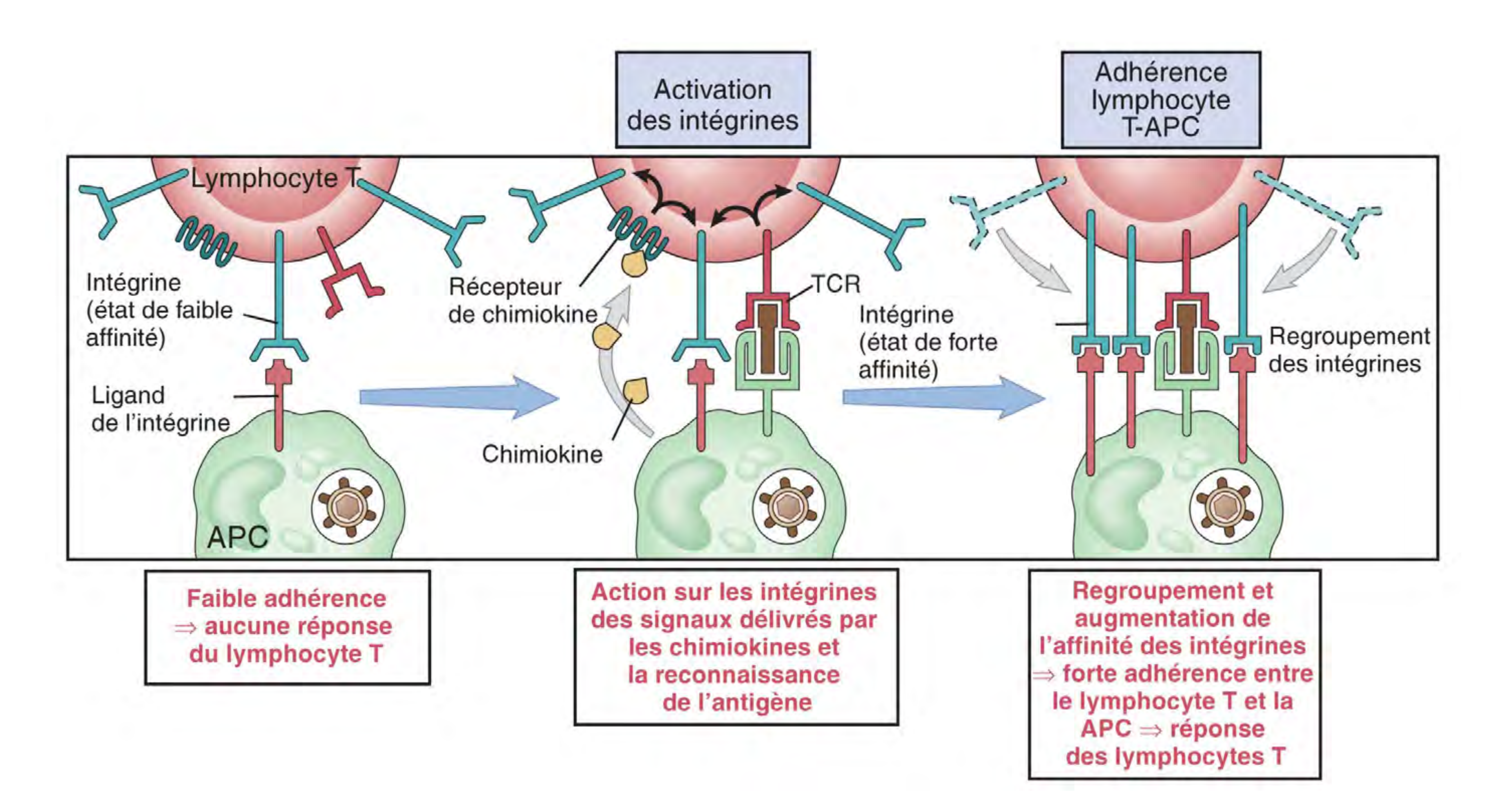
d- Etablissement de la synapse immunologique
Les différentes étapes

On distingue 5 étapes :

- **1ère étape :** acquisition d'un contact et d'une adhésion cellulaire
- **2ème étape** : formation d'une synapse immunologique immature et signalisation
- **3ème étape :** maturation de la synapse et ségrégation des récepteurs.
- **4ème étape :** internalisation des récepteurs.
- **5ème étape :** dissolution de la synapse et migration .

II- INTERACTIONS LYMPHOCYTES T - CPA

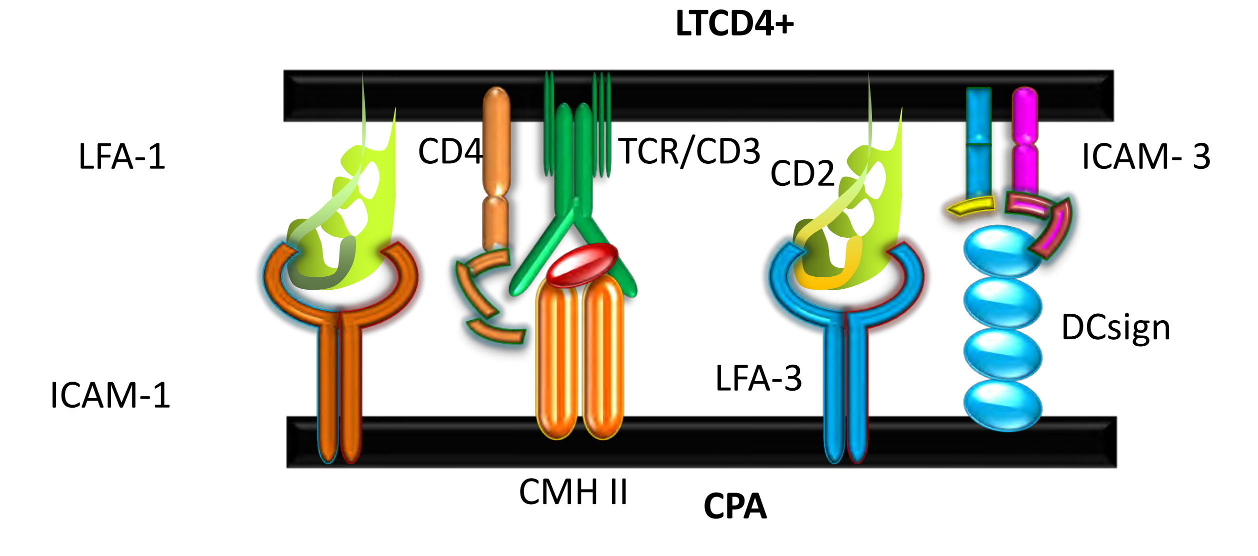
d- Etablissement de la synapse immunologique



II- INTERACTIONS LYMPHOCYTES T - CPA

d- Etablissement de la synapse immunologique
Synapse immunologique immature

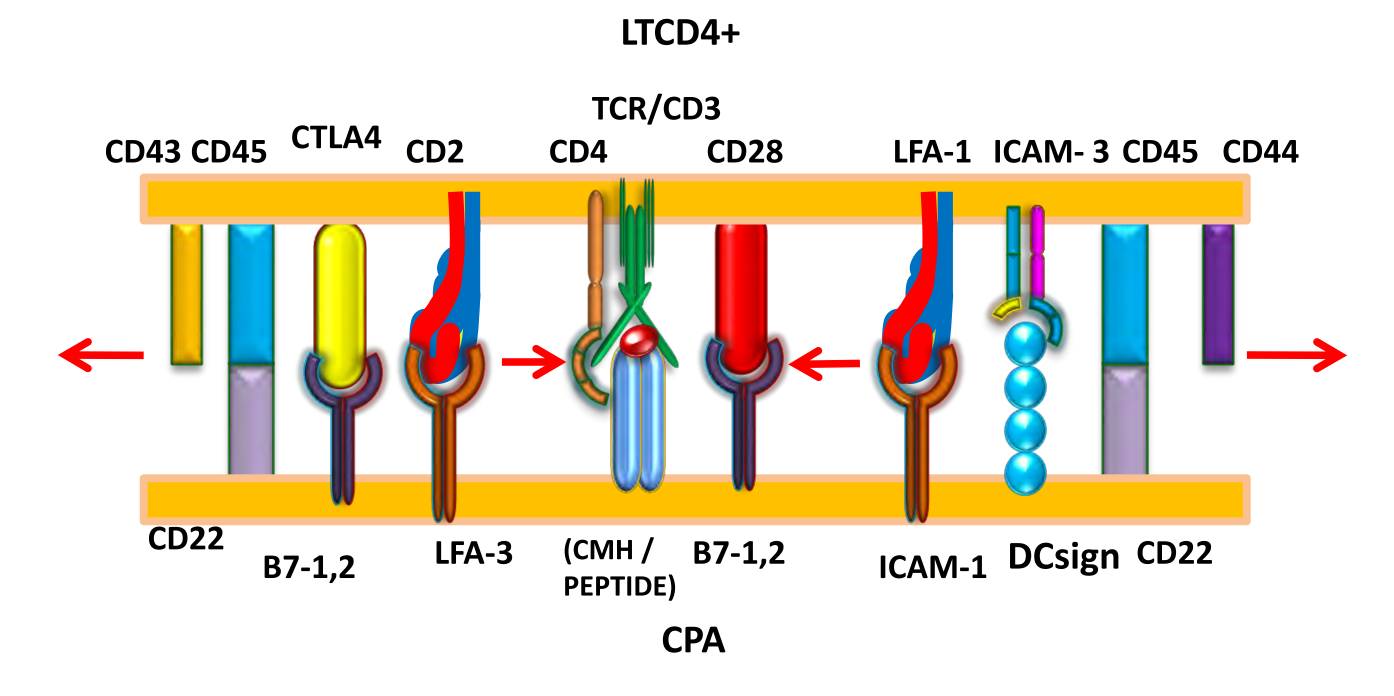
→ **Importance des couples DC-SIGN / ICAM-3 et LFA-1/ ICAM-1,3.**



1. Fixation des LTCD4+ aux APC par le biais d'une interaction de faible affinité LFA-1/ICAM-1.
2. Fixation consécutive du TCR qui sert de signal pour LFA-1.
3. Changement de conformation dans LFA-1 → augmentation de son affinité et prolongation du temps de contact intercellulaire

II- INTERACTIONS LYMPHOCYTES T - CPA

d- Etablissement de la synapse immunologique
Synapse immunologique mature



Maturation de la synapse et ségrégation des récepteurs :

- Assemblage de molécules au niveau de la zone centrale de contact (TCR/CD3, CD8, CD4, CD28, CD2..).
- Exclusion des grosses molécules en périphérie (LFA-1, ICAM, CD45, CD43)

II- INTERACTIONS LYMPHOCYTES T - CPA

e- Activation des lymphocytes T CD4

- Le lymphocyte T CD4+ constitue le chef d'orchestre de toutes les réponses immunes à médiations humorale et cellulaire.

- L'activation des lymphocytes T naïfs et l'induction de leur prolifération requiert, en plus de IL-1 synthétisée par la cellule dendritique, **deux stimuli** :

  1. L'un provenant du récepteur TCR suite à la reconnaissance spécifique du complexe peptide-CMH.

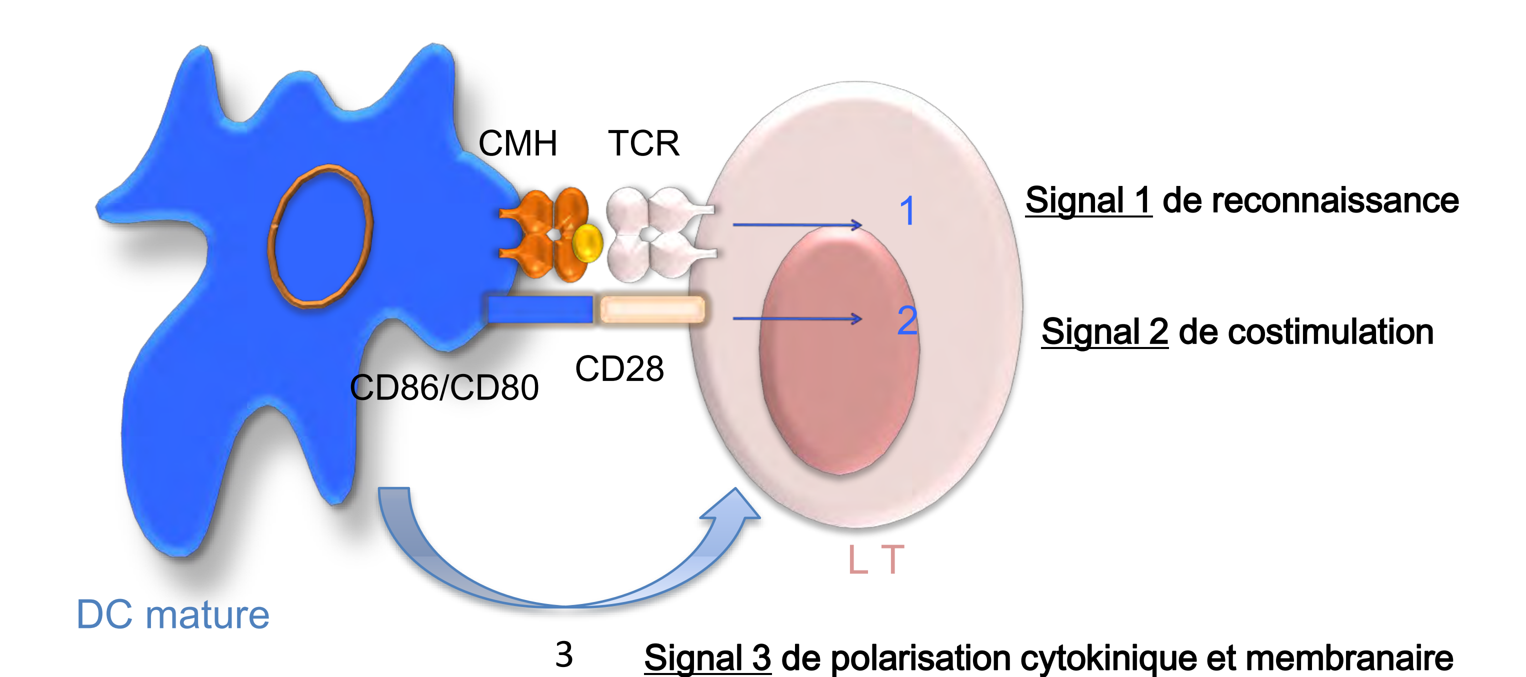
  2. Les molécules de co-stimulation, principalement l'interaction du **CD28** avec son **ligand B7** induit à la surface des CPA.

- Une fois activés, les lymphocytes TH se différencient et sécrètent alors l'**IL-2** et expriment le **récepteur de haute affinité à IL-2**.

L'interaction de IL-2 avec son récepteur entraîne **la prolifération lymphocytaire.**

II- INTERACTIONS LYMPHOCYTES T - CPA

e- Activation des lymphocytes T CD4



Signal 1 de reconnaissance

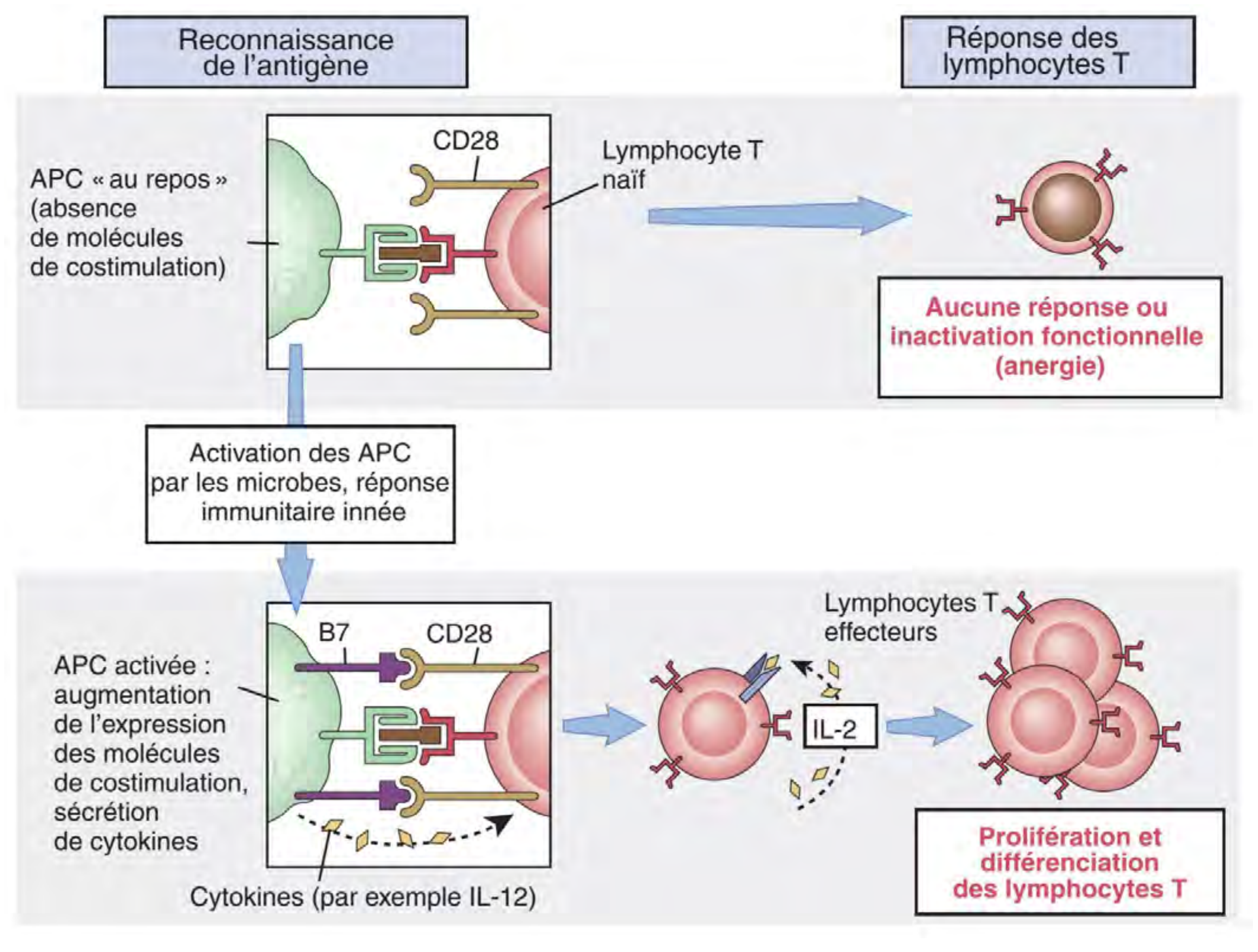
Signal 2 de costimulation

Signal 3 de polarisation cytokinique et membranaire

II- INTERACTIONS LYMPHOCYTES T - CPA

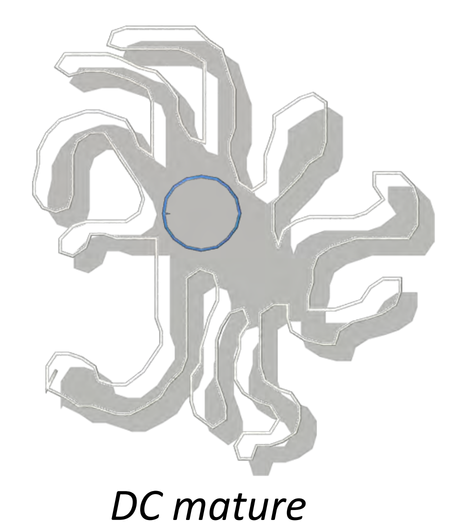
e- Activation des lymphocytes T CD4

→ Importance des molécules de costimulation

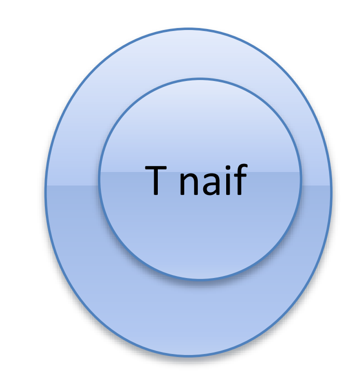


II- INTERACTIONS LYMPHOCYTES T - CPA

e- Activation des lymphocytes T CD4
Les signaux de costimulation



DC mature

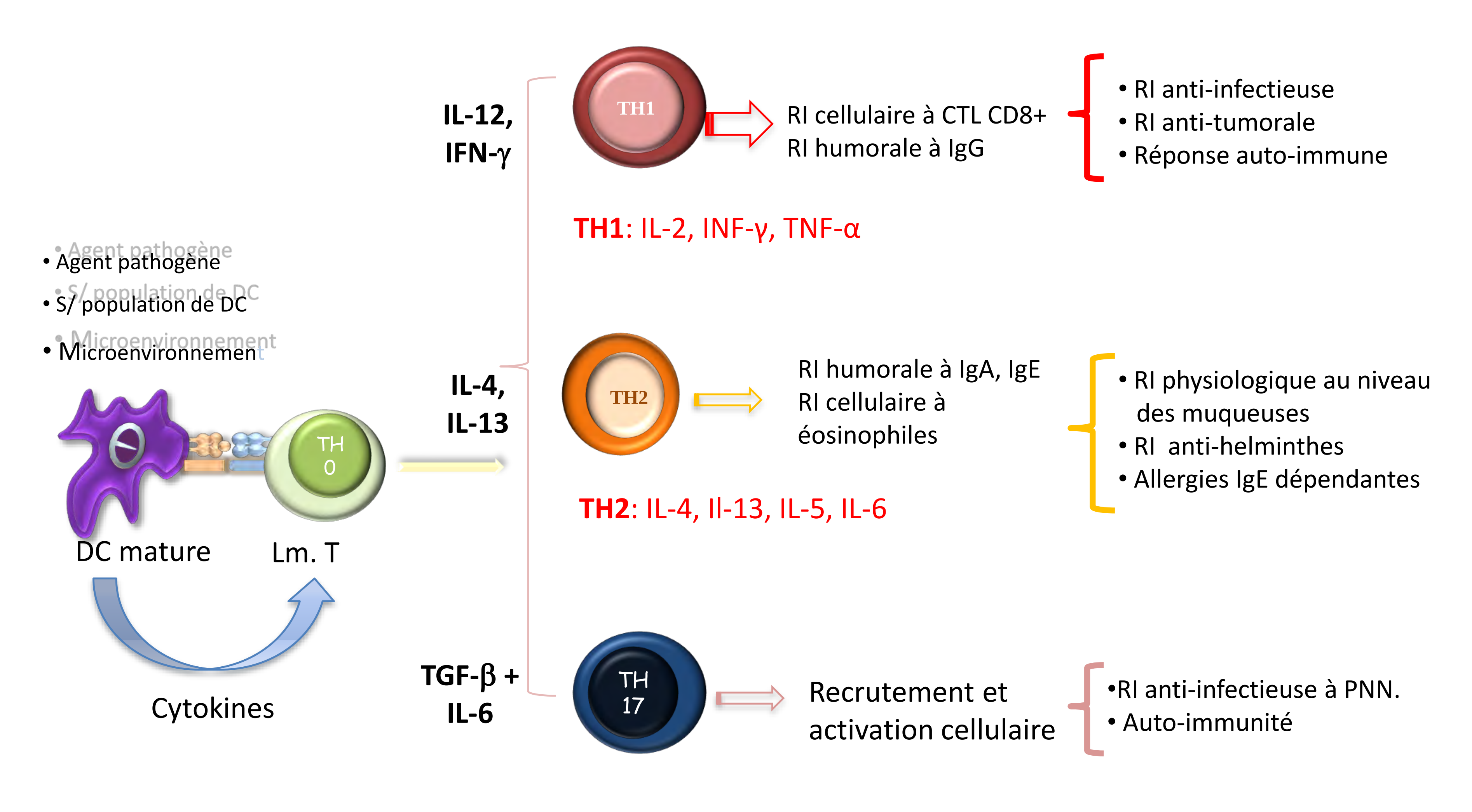


Famille B7	*Famille CD28*
B7-1,B7-2	**CD28,CTLA-4**
B7-H1,B7-DC	*PD-1*
B7RP-1	*ICOS*
B7-H3	*?*
B7X	*BTLA*

Famille TNFR	*Famille TNF*
CD40	**CD40L**
4-1BBL	4-1BB
CD27L	CD27
OX40L	OX40

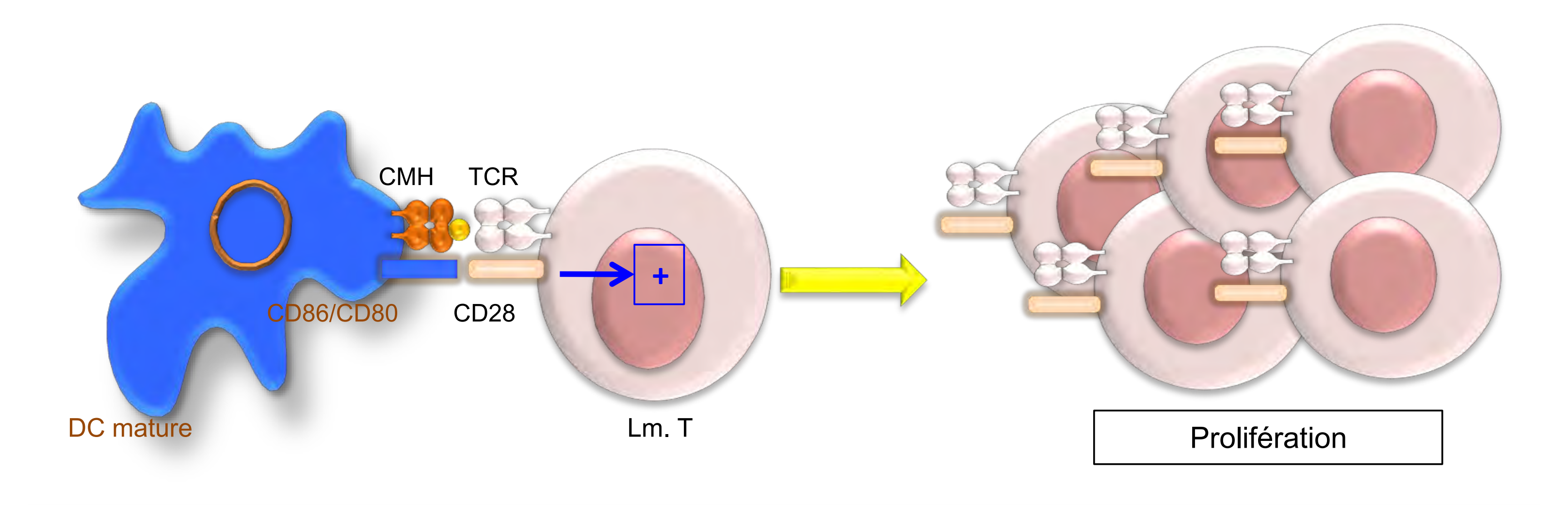
II- INTERACTIONS LYMPHOCYTES T - CPA

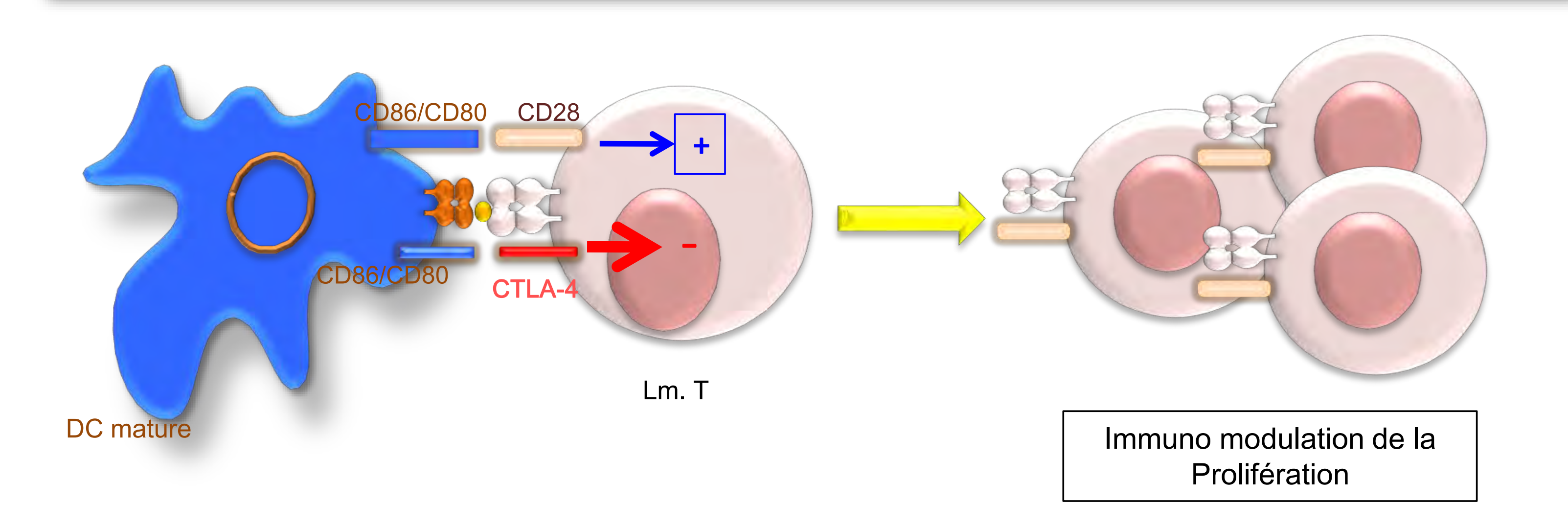
f- Polarisation du lymphocyte T CD4



II- INTERACTIONS LYMPHOCYTES T - CPA

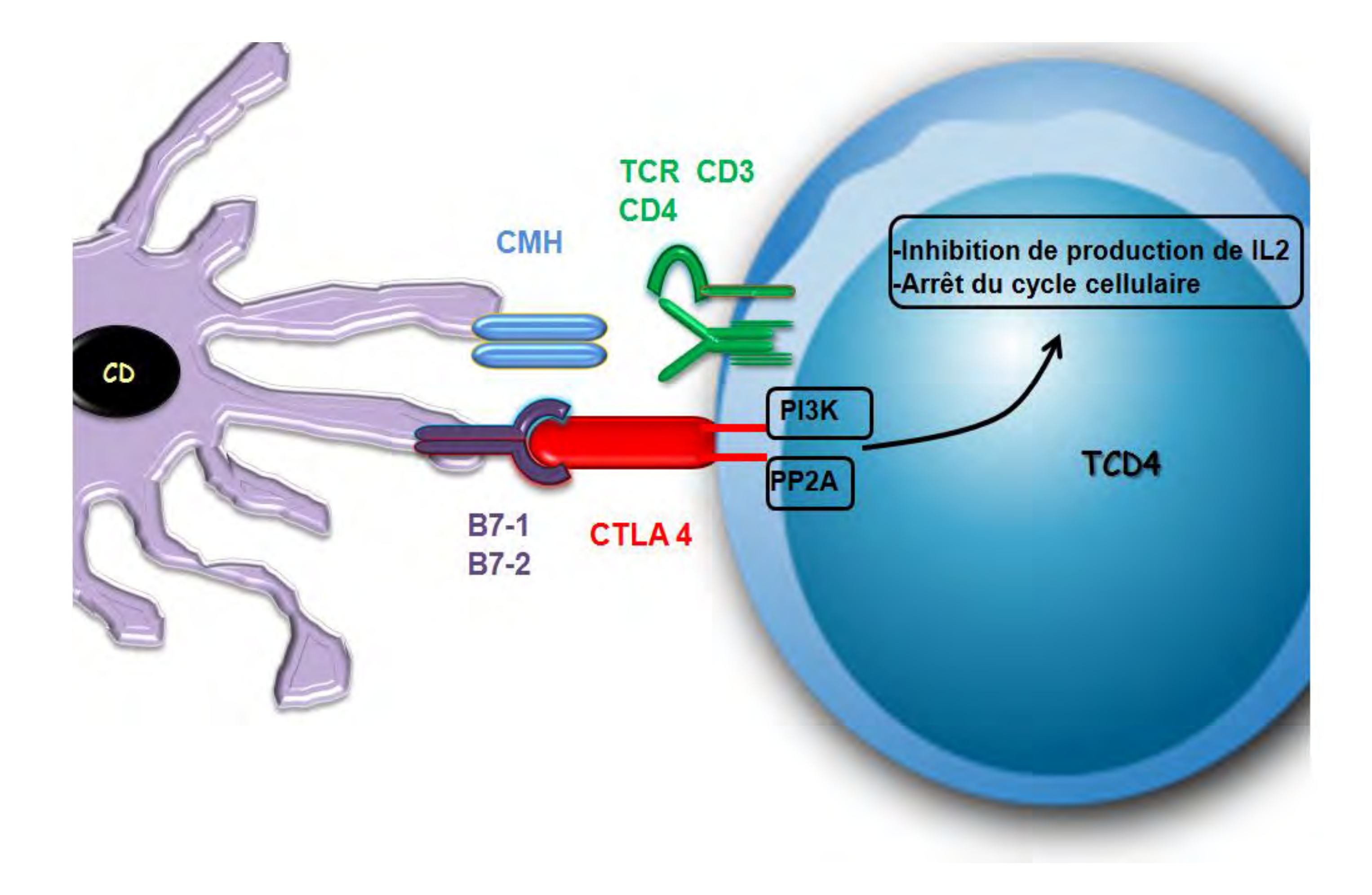
g- Rôle du CTLA 4 dans l'immunomodulation





II- INTERACTIONS LYMPHOCYTES T - CPA

g- Rôle du CTLA 4 dans l'immunomodulation



II- INTERACTIONS LYMPHOCYTES T - CPA

h- Activation du lymphocyte T CD8

La cytotoxicité des LTCD8+ est une des composantes de l'immunité à médiation cellulaire.
Son rôle est d'éliminer les pathogènes intracellulaires et les cellules infectées par les virus.

L'activation des LT cytotoxiques en cellule effectrice, nécessite deux processus :

- La reconnaissance du complexe formé par le peptide étranger et la molécule de CMH de classe I de la cellule cible : cette interaction directe induit l'expression des récepteurs de haute affinité à l'IL2.

- La stimulation par les cytokines **IL2 et IFNγ** sécrétées par les lymphocytes auxiliaires Th1 activés.



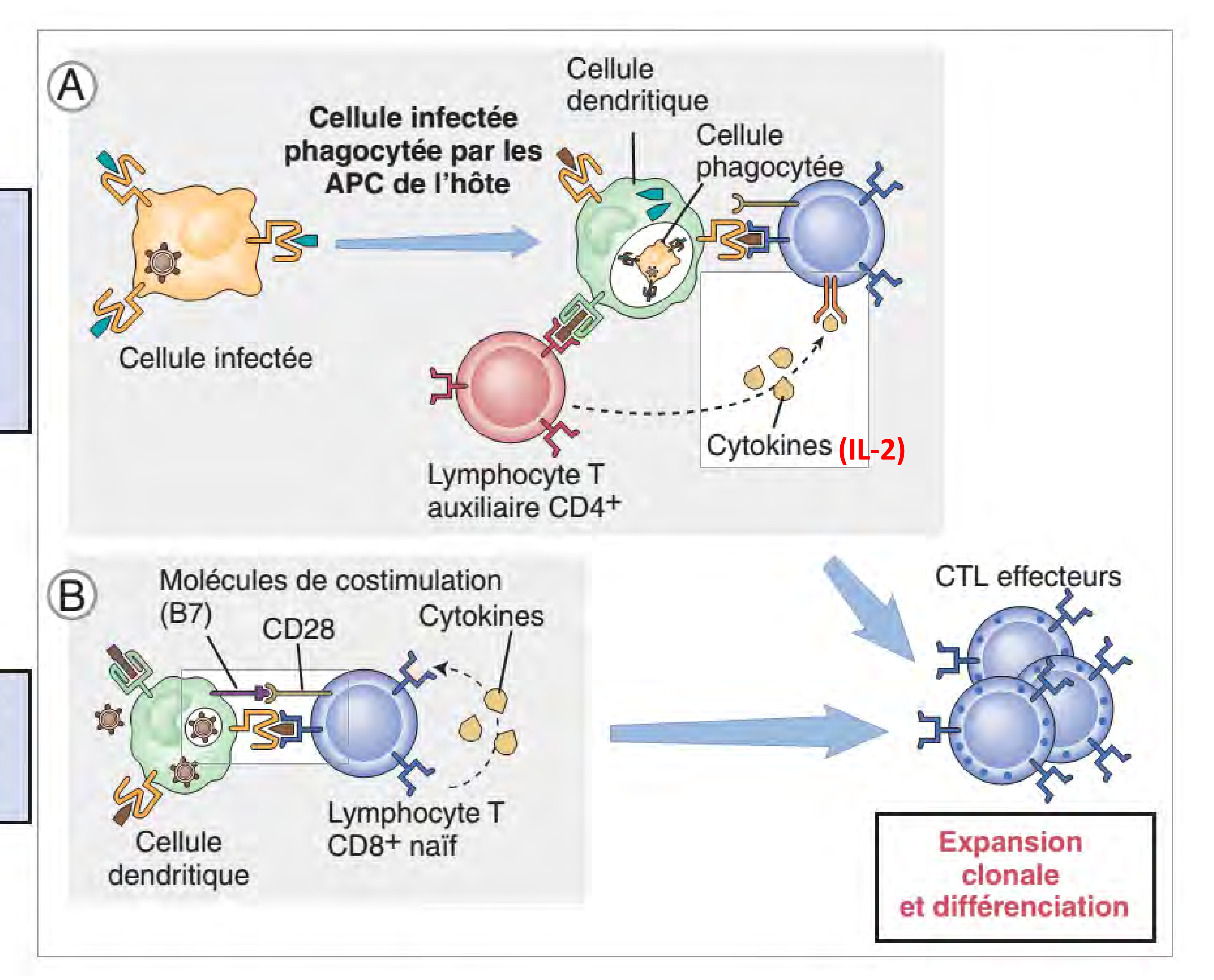
Les LTCD8⁺ pré-cytotoxiques se différencient alors en cellules effectrices cytotoxiques.

II- INTERACTIONS LYMPHOCYTES T - CPA

h- Activation du lymphocyte T CD8

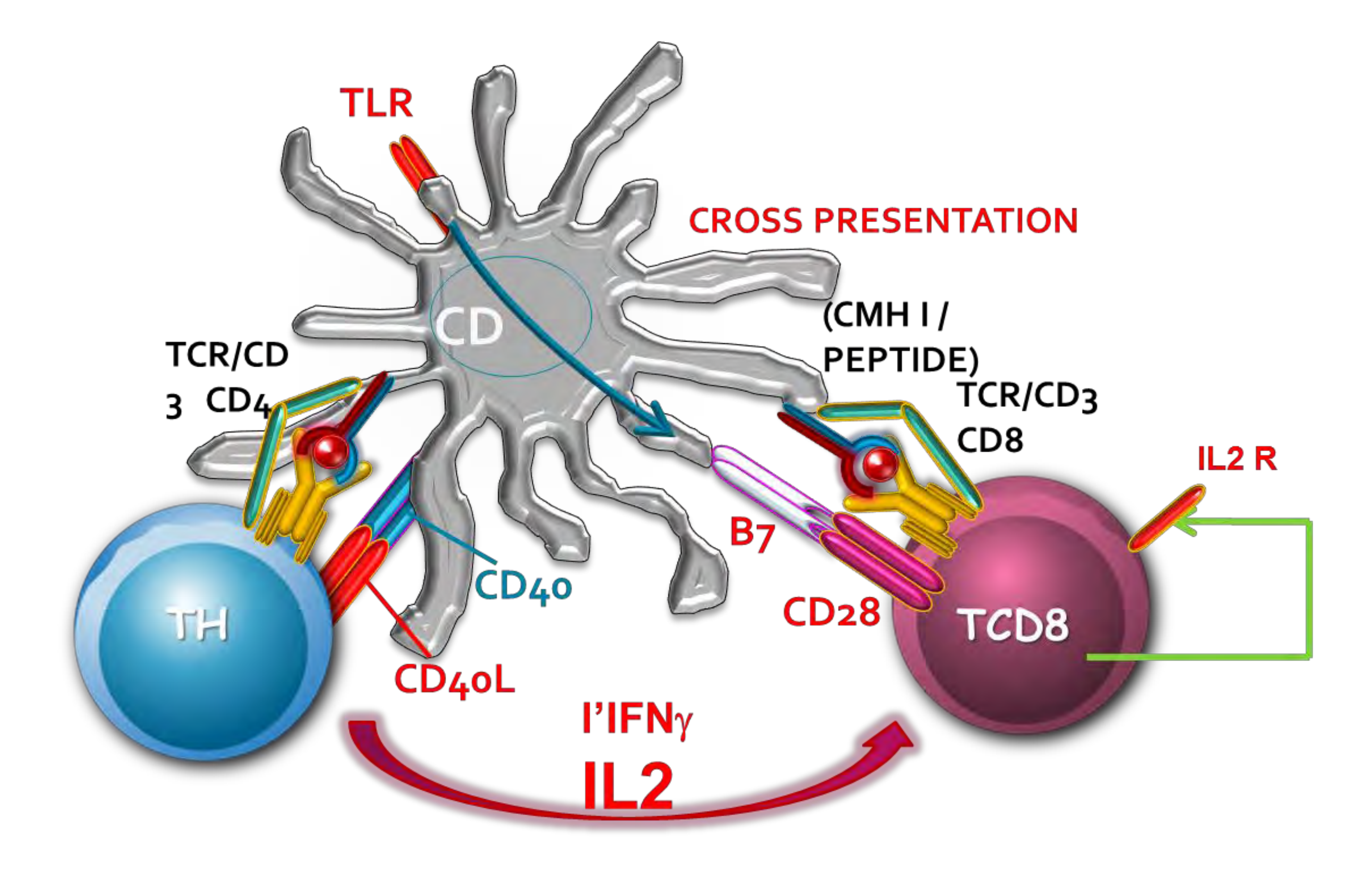
Les lymphocytes T CD8+ et T CD4+ reconnaissent l'antigène sur l'APC qui a ingéré la cellule infectée

Les lymphocytes T CD8+ reconnaissent l'antigène sur l'APC infectée



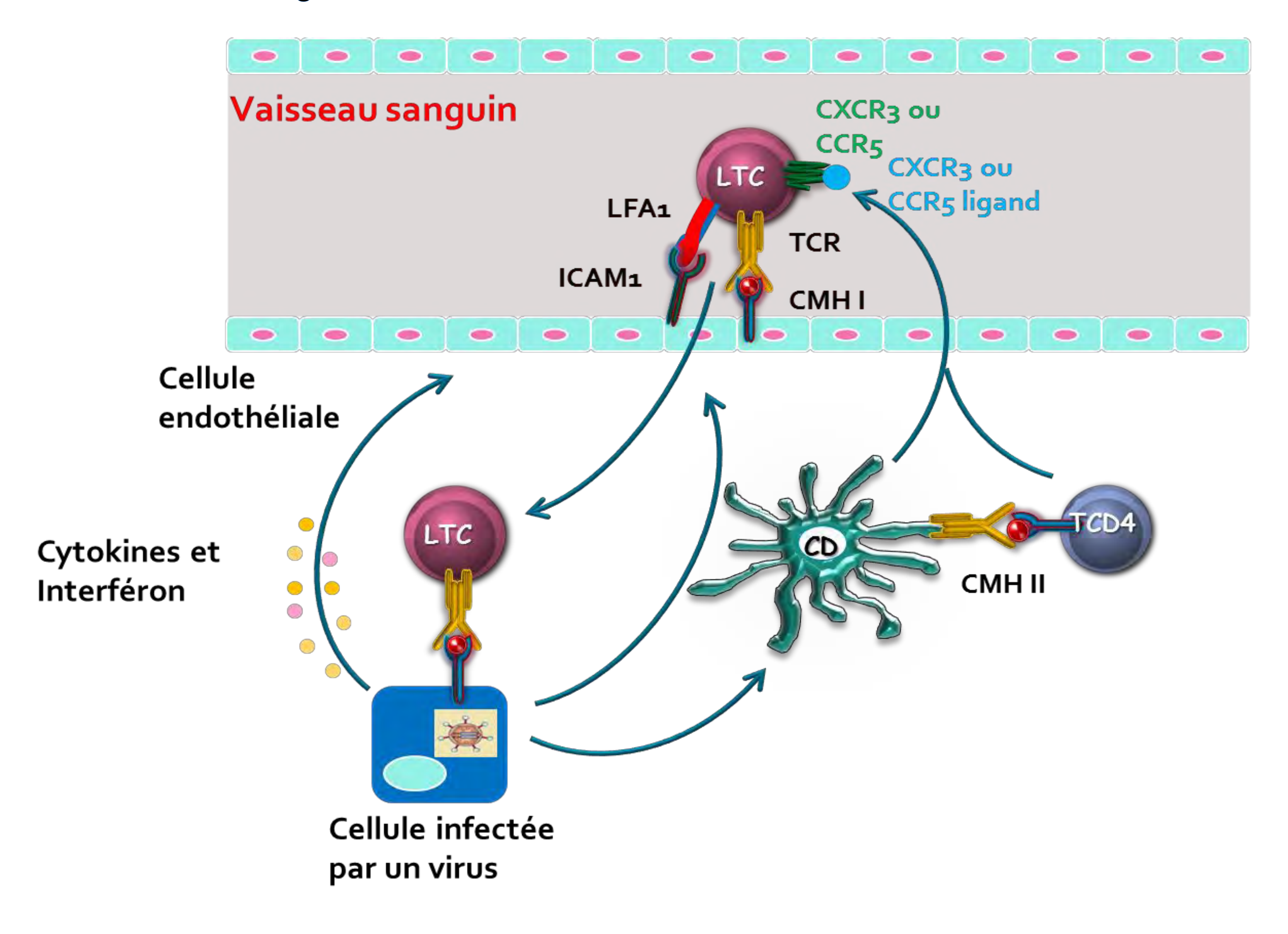
II- INTERACTIONS LYMPHOCYTES T - CPA

h- Activation du lymphocyte T CD8



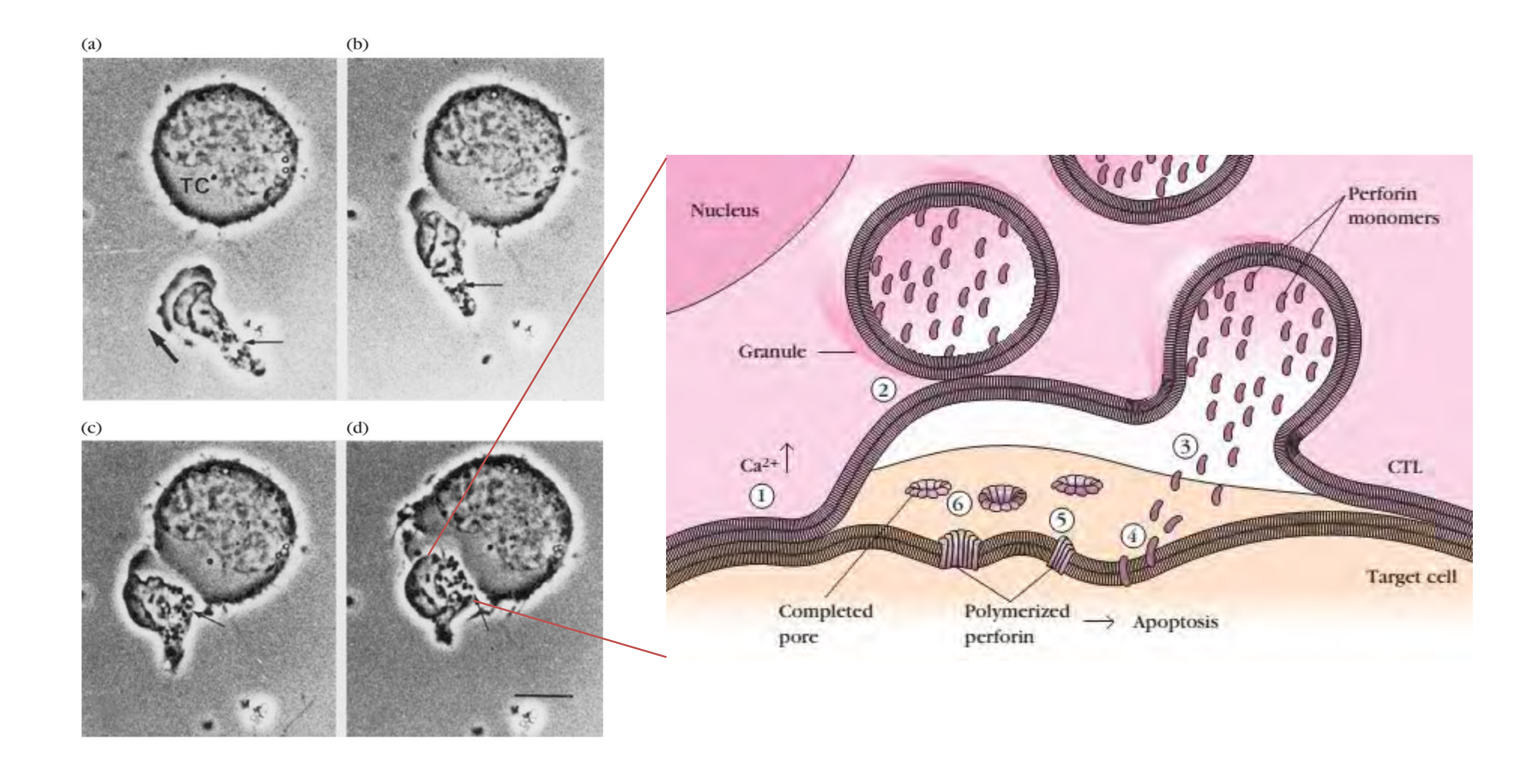
II- INTERACTIONS LYMPHOCYTES T - CPA

h- Migration des T CD8 + et interaction avec les cibles



II- INTERACTIONS LYMPHOCYTES T - CPA

h- Migration des T CD8 + et interaction avec les cibles



II- INTERACTIONS LYMPHOCYTES T - B

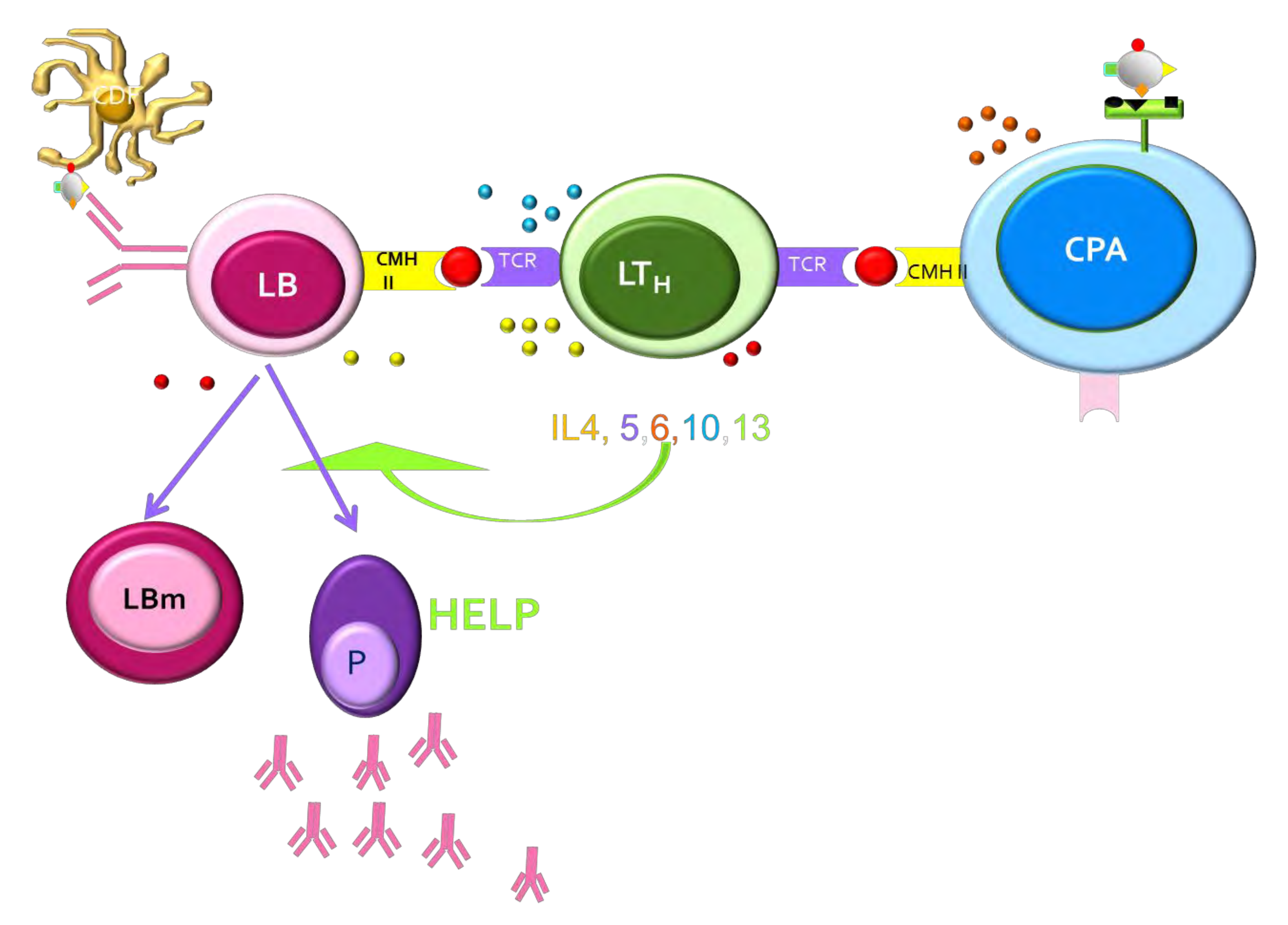
III- INTERACTIONS LYMPHOCYTES T - B

On distingue (02) types de réponse humorale **selon l'Ag stimulant** et **selon la sous-population de lym. B Impliquée** :

1. **La réponse humorale indépendante du help T :** C'est le cas des super Ag à motif répétitif polysaccharidique ou peptidique (LPS, flagelline) et des lymphocytes B1.a poly-réactifs.

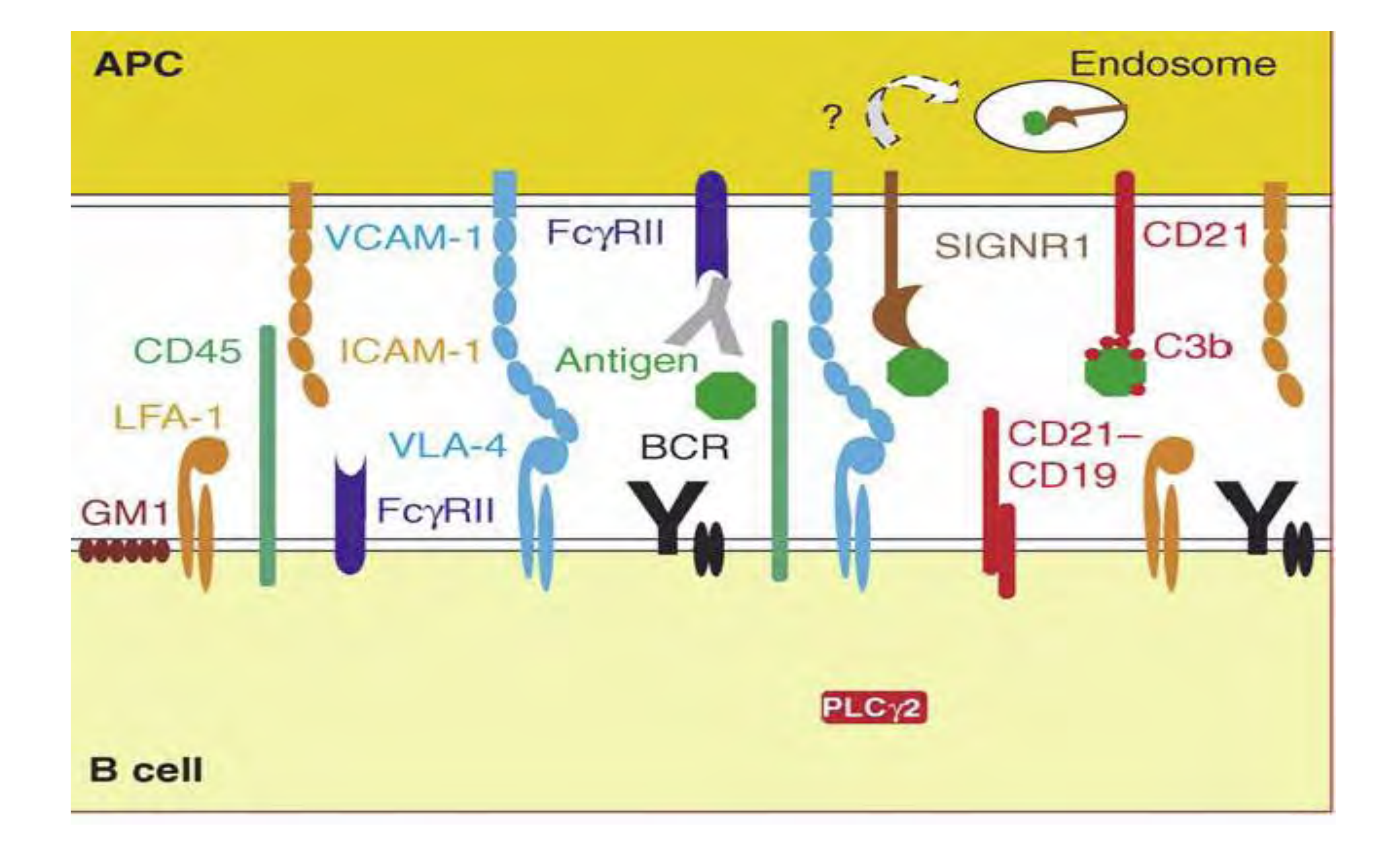
2. **La réponse humorale dépendante du help T :** C'est le Cas d'Ag protéiques et de lymphocytes B2 conventionnels. Dans ce cas, les lym.B spécifiques de l'Ag interagissent simultanément ou séquentiellement avec les DC et les lym.T . Ces interactions s'établissent aussi bien au niveau de la zone para-corticale que la zone corticale des OLP.

III- INTERACTIONS LYMPHOCYTES T - B



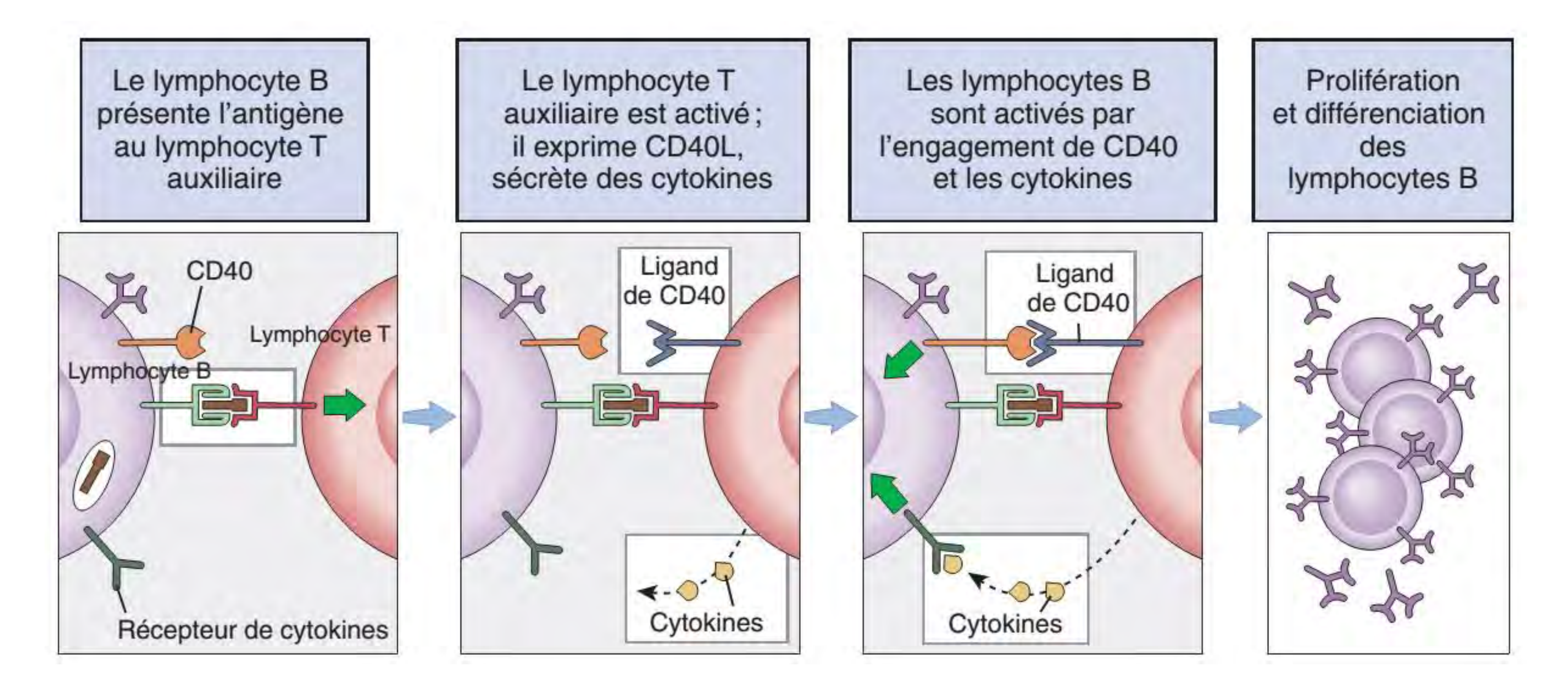
III- INTERACTIONS LYMPHOCYTES T - B

a- Reconnaissance des antigènes par les lymphocytes B



III- INTERACTIONS LYMPHOCYTES T - B

b- Coopération lymphocyte B / lymphocyte T



III- INTERACTIONS LYMPHOCYTES T - B

b- Coopération lymphocyte B / lymphocyte T

→ Importance de l'interaction CD40- CD40L

La signalisation membranaire CD40-CD40L (CD154) est impérative.

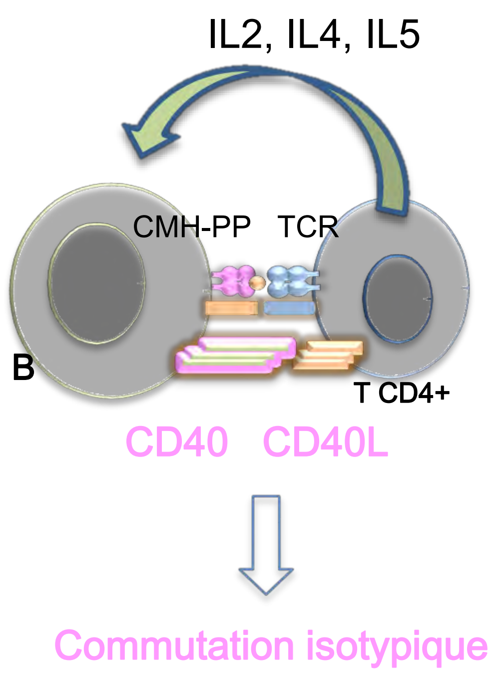
Elle est nécessaire à :

- l'activité costimulatrice de toutes les CPA vis-à-vis des lym.T.
- la mise en place et à la maintenance des centres germinatifs.

Elle impliquée dans la différenciation des lym.B en cellules mémoires ou en plasmocytes.

En pathologie , on observe le Syndrome d'IgM :

1. soit par défaut d'expression CD40L sur les lym. TH (lié au Chr.X)
2. Soit par défaut du CD40 sur les lym.B (déficit autosomique récessif)



III- INTERACTIONS LYMPHOCYTES T - B

b- Coopération lymphocyte B / lymphocyte T au niveau des OLP

b.1- Interactions cellulaires au niveau de la zône para-corticale

a) Interaction entre DC présentant l'Ag à l'état natif à sa surface et le Lym. B qui reconnait l'Ag via son BCR → signal 1

b) Les lym. B ayant capturé l'Ag provenant de la circulation lymphatique, sanguine ou relargué par les DC, le dégradent et l'apprêtent au niveau endo-lysosomal intracellulaire pour générer des peptides fixés aux molécules du CMH-II et présentés aux lymphocytes T CD4+ helper. Les T CD4+ helper fournissent le signal 2 d'activation des lym.B sous forme cytokinique (IL-2, IL-4, IL-5,IL-10) et membranaire (principalement CD40-CD40L)

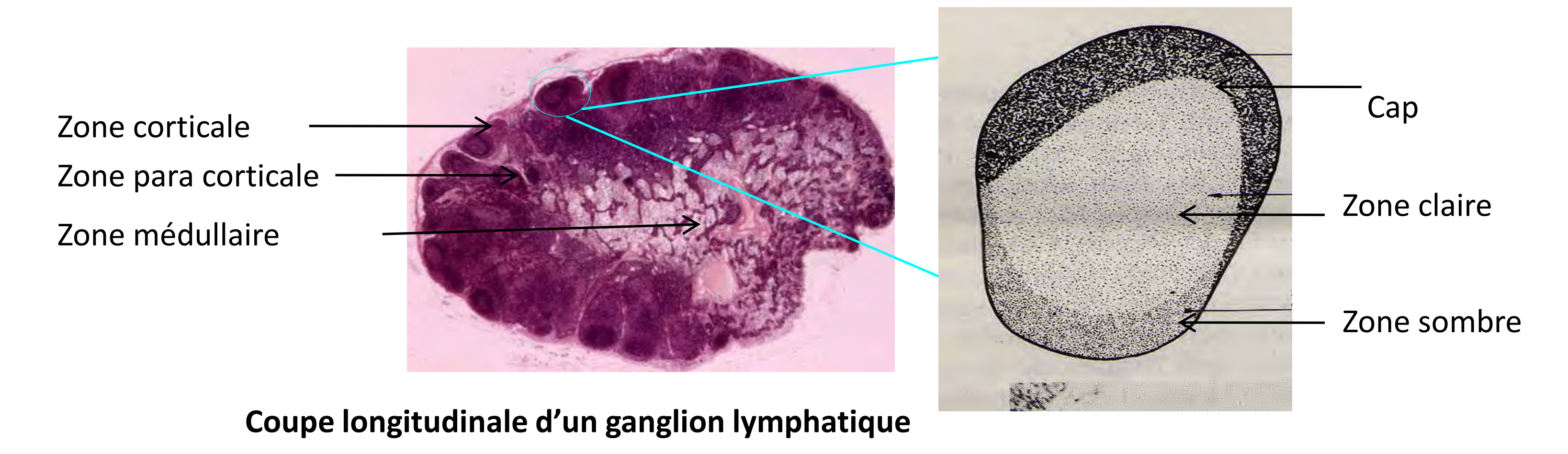
III- INTERACTIONS LYMPHOCYTES T - B

b- Coopération lymphocyte B / lymphocyte T au niveau des OLP

b.2- passage des lymphocytes B stimulés vers la zone corticale

La prolifération des B stimulés entraine la transformation des follicules primaires en follicules secondaires à centre germinatif, constitués de (03) parties :

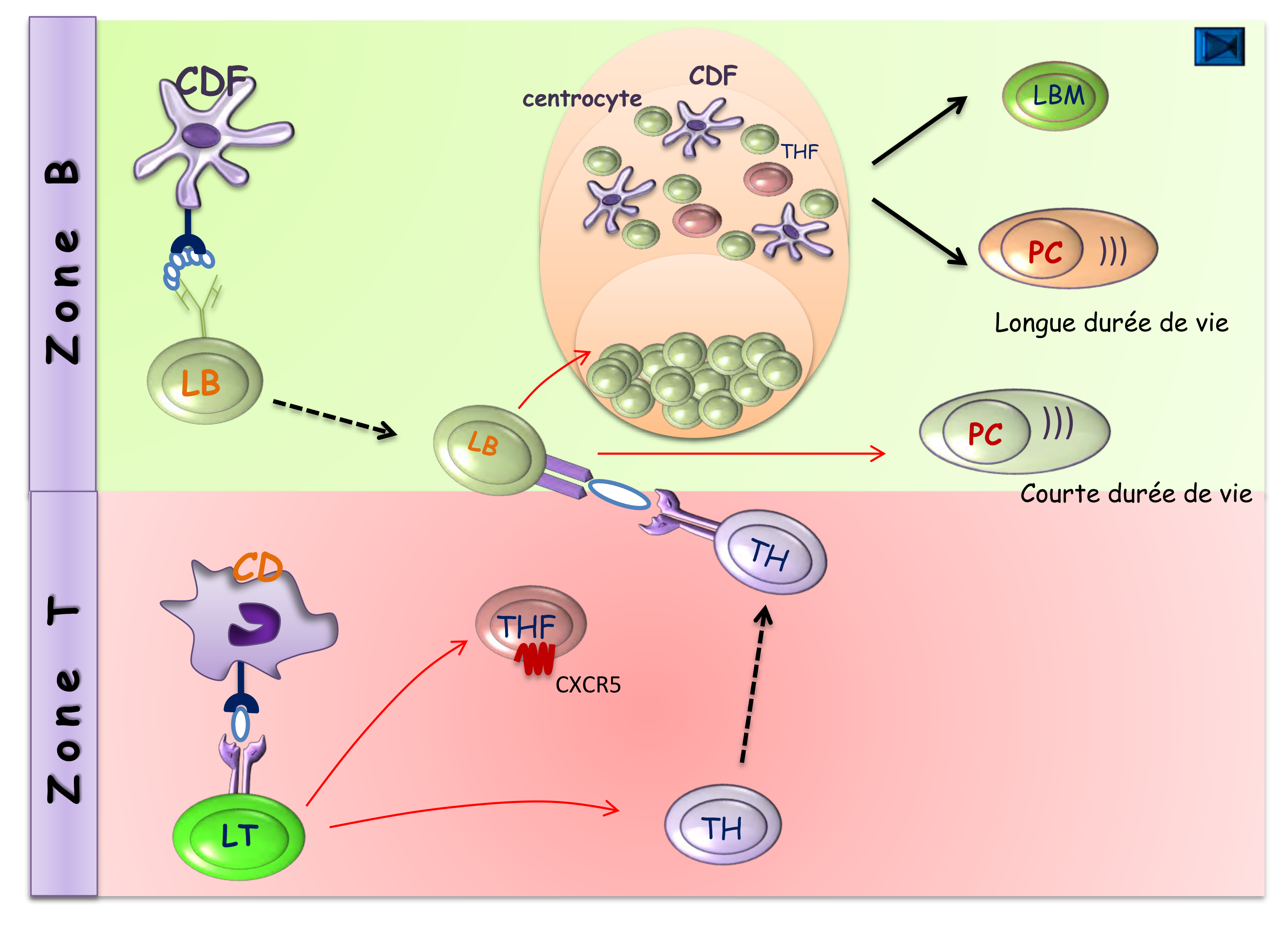
1. Cap ou manchon formé de lym.B non spécifiques au repos
2. Zone sombre ou fertile de prolifération des B spécifiques → zone des centroblastes où s'effectuent les phénomènes de switch et de maturation d'affinité.
3. Zone claire des centrocytes : à ce niveau, on assiste à la sélection des centrocytes de forte affinité pour l'Ag et la génèse des plasmocytes et des B mémoires.



Coupe longitudinale d'un ganglion lymphatique

III- INTERACTIONS LYMPHOCYTES T - B

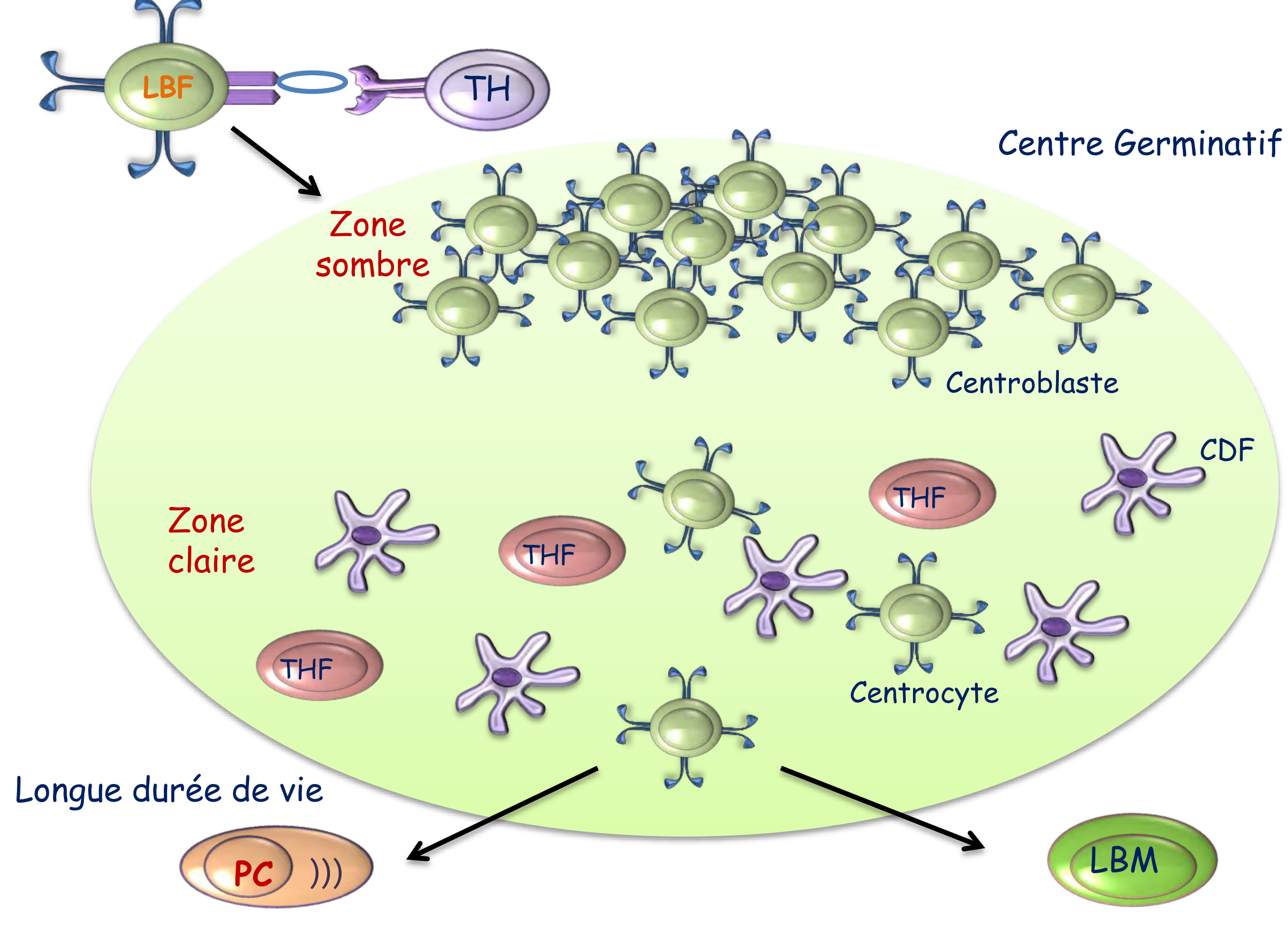
b- Coopération lymphocyte B / lymphocyte T au niveau des OLP



Immunological Reviews 2010 Vol. 237: 117-139

III- INTERACTIONS LYMPHOCYTES T - B

b- Coopération lymphocyte B / lymphocyte T au niveau du folicule



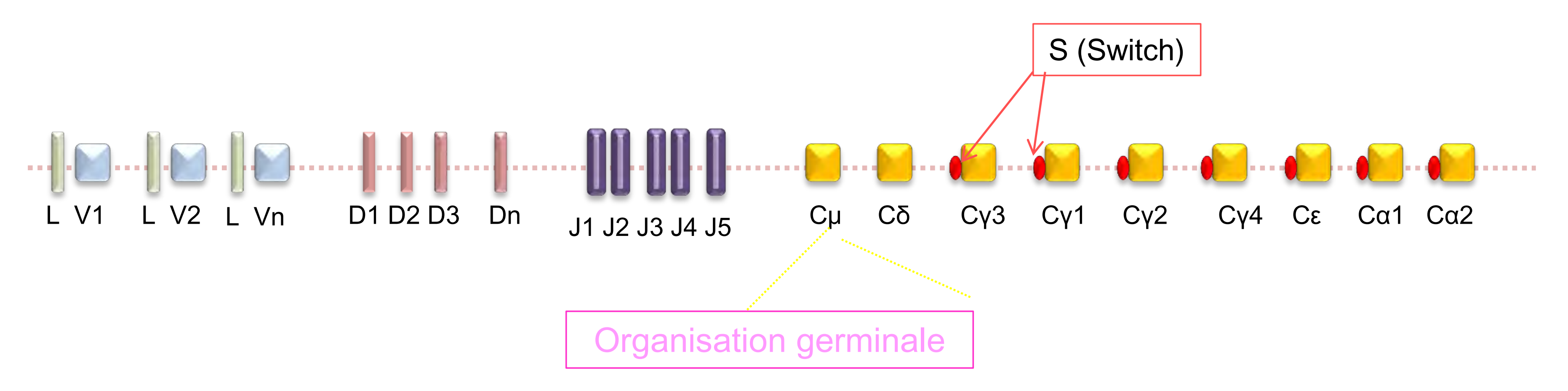
III- INTERACTIONS LYMPHOCYTES T - B

c- la commutation de classe

La commutation de classe ou commutation isotypique ou Switch est contrôlé génétiquement par des séquences spécifiques S ‘(pour Switch) situé avant chaque gène de la région constante C

Le switch permet de fournir à la défense humorale de nouvelles armes plus puissantes et avec plus de propriétes que celles seules d’IgM: exemple d’IgG caractérisé par sa diffusion tissulaire, liaison aux RFc, passage transplacentaire….

La signalisation membranaire CD40-CD40L (CD154) est impérative



Le Syndrome d’hyper- IgM est dû à :

- Un défaut d’expression du CD40L (lié au Chr.X)
- Ou à un défaut d’expression du CD40 (déficit autosomique récessif).
- Ou à des déficits autosomiques récessifs en AICD (activation induced cytidine deaminase) ou en UNG (uracil DNA glycosylase). AICD et UNG sont des enzymes intervenant dans le switch.

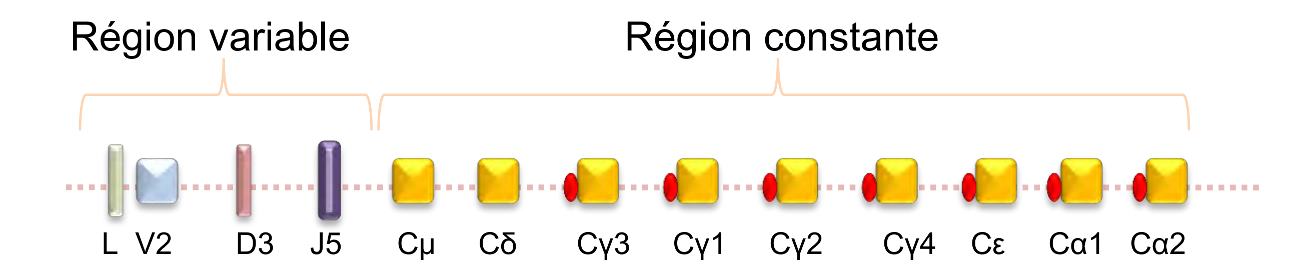
III- INTERACTIONS LYMPHOCYTES T - B

c- la commutation de classe

La commutation de classe ou commutation isotypique ou Switch est contrôlé génétiquement par des séquences spécifiques S ‘(pour Switch) situé avant chaque gène de la région constante C

Le switch permet de fournir à la défense humorale de nouvelles armes plus puissantes et avec plus de propriétes que celles seules d’IgM: exemple d’IgG caractérisé par sa diffusion tissulaire, liaison aux RFc, passage transplacentaire….

La signalisation membranaire CD40-CD40L (CD154) est impérative

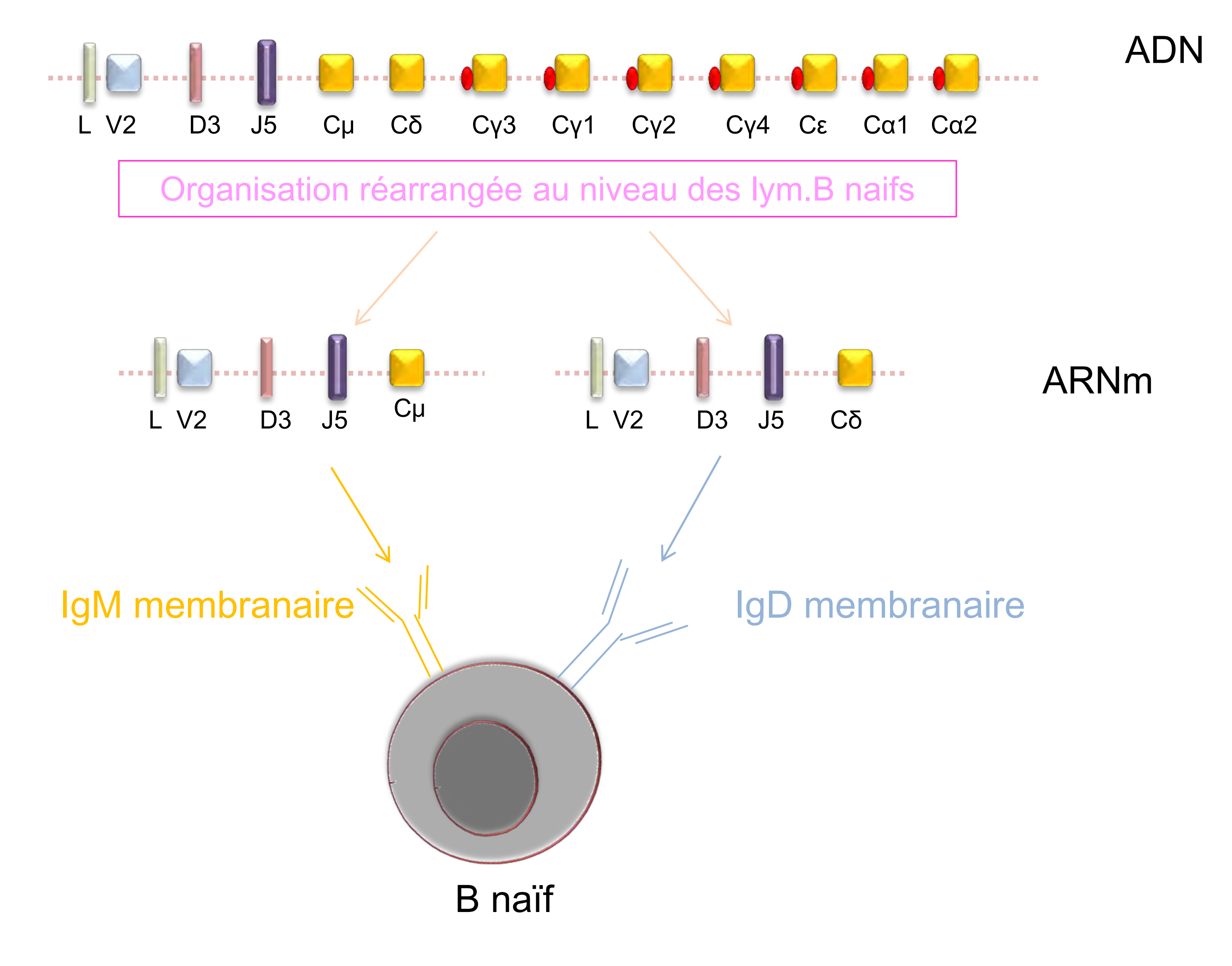


Le Syndrome d’hyper- IgM est dû à :

- Un défaut d’expression du CD40L (lié au Chr.X)
- Ou à un défaut d’expression du CD40 (déficit autosomique récessif).
- Ou à des déficits autosomiques récessifs en AICD (activation induced cytidine deaminase) ou en UNG (uracil DNA glycosylase). AICD et UNG sont des enzymes intervenant dans le switch.

III- INTERACTIONS LYMPHOCYTES T - B

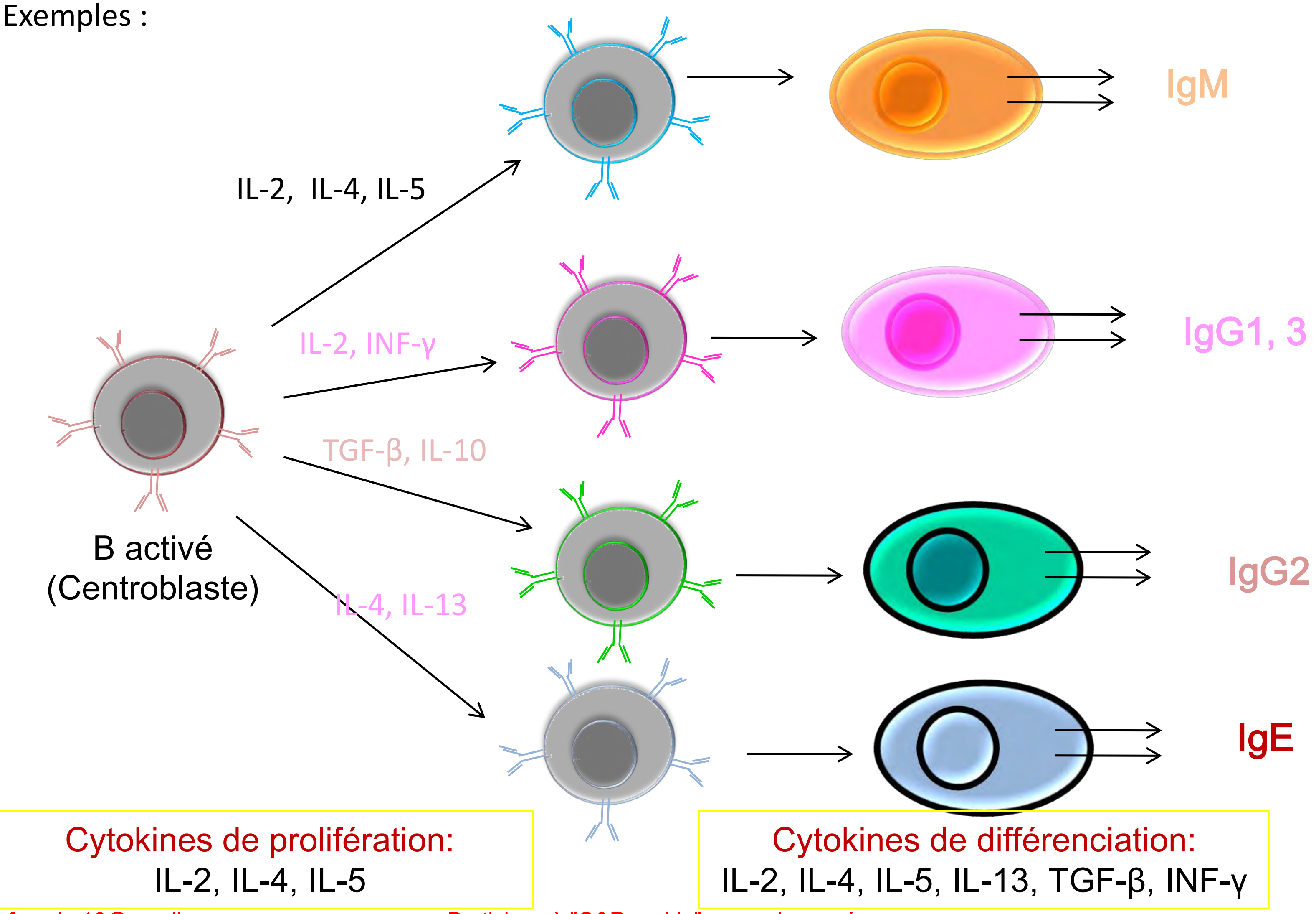
c- la commutation de classe



III- INTERACTIONS LYMPHOCYTES T - B

c- la commutation de classe

Les différentes cytokines des profils TH1/ TH2 interviennent dans le contrôle et l'orientation du switch.
Exemples :

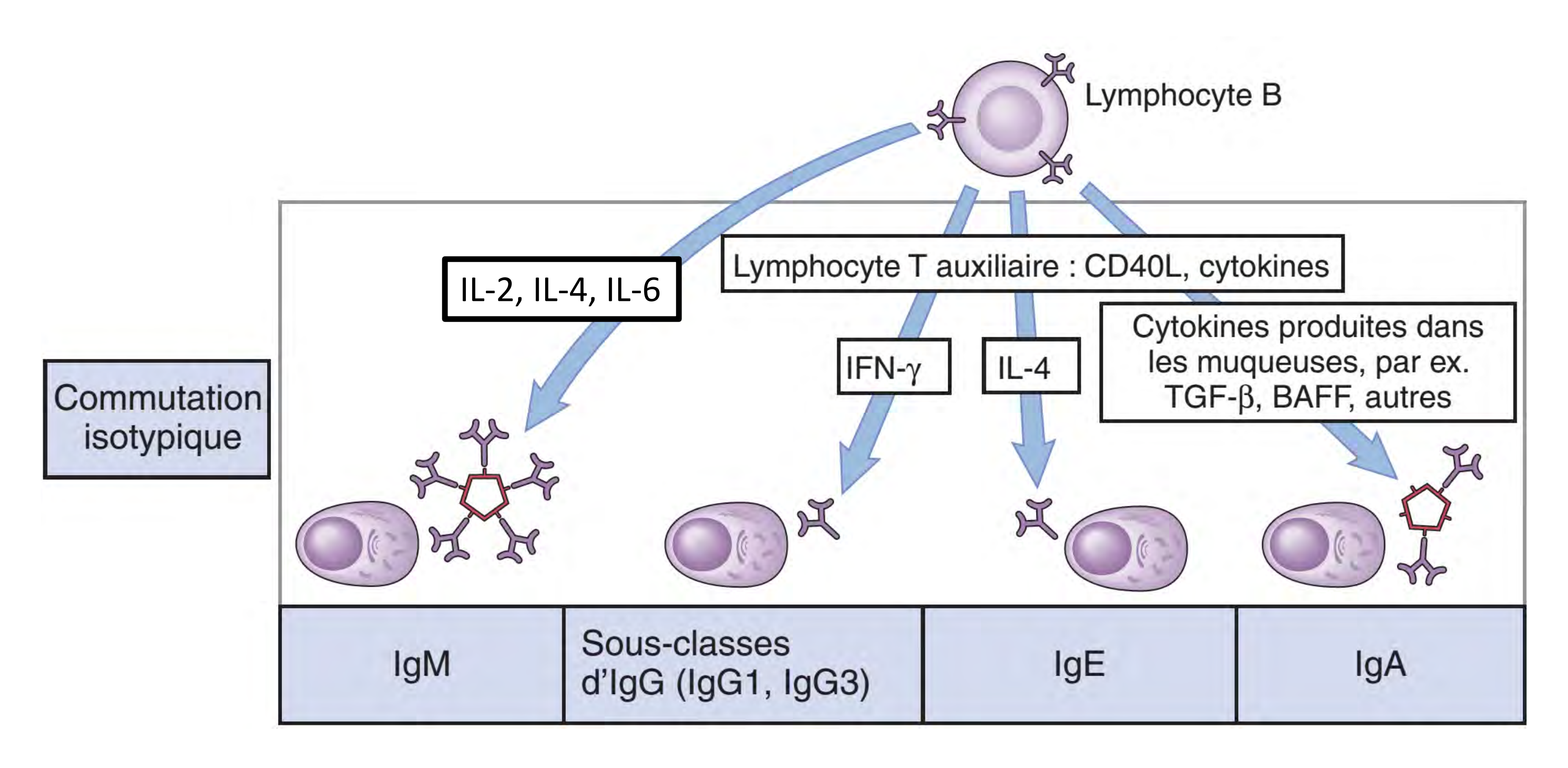


Cytokines de prolifération:
IL-2, IL-4, IL-5

Cytokines de différenciation:
IL-2, IL-4, IL-5, IL-13, TGF-β, INF-γ

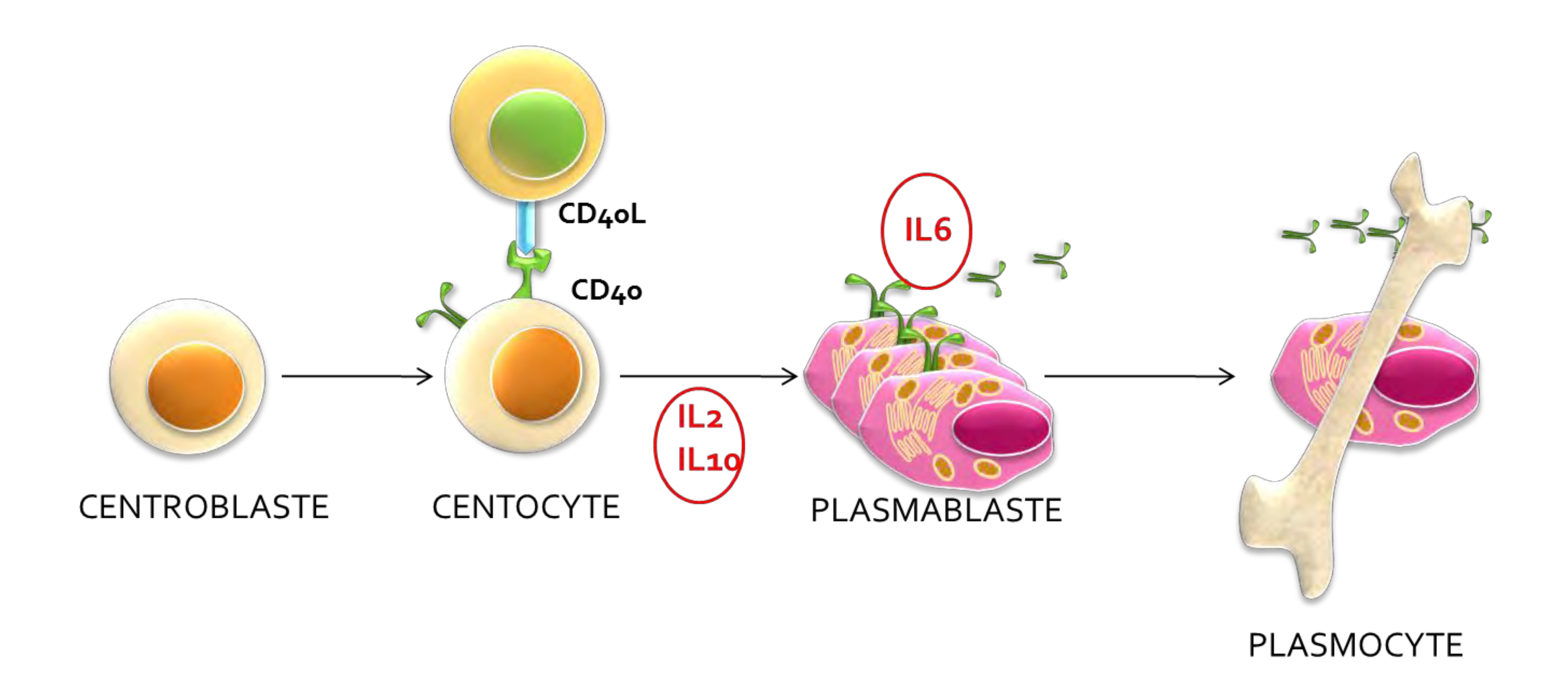
III- INTERACTIONS LYMPHOCYTES T - B

c- la commutation de classe



III- INTERACTIONS LYMPHOCYTES T - B

d- différenciation des lymphocytes B en plasmocytes



III- INTERACTIONS LYMPHOCYTES T - B

e- interaction des plasmocytes avec les cellules stromales

